

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
IMMUNSUPPRESSIVE WIRKSAMKEIT
VON FUSARIANTOXINEN

Ursula Wiskott

1978

AUS DEM INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE
MIKROBIOLOGIE, INFEKTIONS- UND SEUCHENMEDIZIN
DES FACHBEREICHES TIERMEDIZIN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. A. Mayr

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Prof. Dr. Dr. h.c. A. Mayr

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
IMMUNSUPPRESSIVE WIRKSAMKEIT
VON FUSARIENTOXINEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Ursula Wiskott
aus München

München 1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. KRÄUSSLICH
Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. A. MAYR
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. U. LÖSCH

Tag der Promotion: 24. Februar 1978



MEINEM VATER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554610_0065

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	1
2. SCHRIFTTUM	3
2.1. Immunsuppression	3
2.1.1. Begriffsbestimmung und Wesen	3
2.1.2. Ursachen	4
2.1.3. Funktionelle Grundlagen	28
2.1.4. Folgen	36
2.2. Immunsuppression durch Mykotoxine	43
2.2.1. Einführung in die Thematik	43
2.2.2. Immunsuppressive Mykotoxine	49
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	54
3.1. Material und Methoden	
3.1.1. Versuchstiere	54
3.1.2. Fusarientoxine	54
3.1.3. Chemisches Immunsuppressivum	55
3.1.4. Vorversuch zur oralen Aufnahme von Diacetoxyscirpenol	56
3.1.4.1. Präparierung des Futters	56
3.1.4.2. Fütterungsregime	56
3.1.4.3. Toxindosierung	
3.1.4.4. Auswertung	57
3.1.5. Versuch zum Einfluß der Fusarien- toxine auf die Ausbildung einer humo- ralen Immunantwort nach einer Immunisierung der Maus mit Tetanustoxoid	57
3.1.5.1. Behandlung	57
3.1.5.2. Immunisierung	59
3.1.5.3. Antikörpertiterbestimmung mittels indirekter Hämagglutination (IHA)	59

	<u>Seite</u>
3.1.6. Versuche zur Beeinflussung der zellulären antibakteriellen Immunität durch Fusarientoxine	61
3.1.6.1. Behandlung	61
3.1.6.2. Infektion	63
3.1.6.3. Quantitative Bestimmung der Keimzahlen in der Milz	63
3.1.7. Versuche über die Beeinflussung der Wirksamkeit eines Pasteurellenimpfstoffes durch das Fusarientoxin Diacetoxyscirpenol	65
3.1.7.1. Behandlung	65
3.1.7.2. Herstellung des Pasteurellenimpfstoffes	65
3.1.7.3. Immunisierung	66
3.1.7.4. Mäuseschutzversuch	66
3.2. Ergebnisse	68
3.2.1. Orale Aufnahme von Diacetoxyscirpenol	68
3.2.2. Einfluß der Fusarientoxine auf die humorale Immunantwort	70
3.2.3. Einfluß von Fusarientoxinen auf Mechanismen der zellulären antibakteriellen Immunität	72
3.2.4. Beeinflussung der Wirksamkeit eines Pasteurellenimpfstoffes durch Diacetoxyscirpenol	75
4. DISKUSSION	78
5. ZUSAMMENFASSUNG	84
6. LITERATURVERZEICHNIS	88

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE IMMUNSUPPRESSIVE WIRKSAMKEIT VON FUSARIENTOXINEN

1. EINLEITUNG

Der Panoramawechsel in der Infektionsmedizin beruht im wesentlichen darauf, daß einerseits die alten klassischen Seuchen getilgt beziehungsweise unter Kontrolle gebracht wurden und, daß dafür andererseits immer mehr ubiquitär verbreitete, schwach virulente oder fakultativ pathogene Erreger an Bedeutung gewinnen, wobei häufig eine verminderte Infektabwehr dafür verantwortlich ist, daß derartige Infektionen in Krankheiten konvertieren (73). Beide Vorgänge wirken synergistisch zusammen. Die persönliche Abwehrlage ist letztlich ausschlaggebend dafür, ob bei einem Individuum die Infektion zur Krankheit führt, oder subklinisch endet.

Für die körpereigene Infektabwehr ist ein gut funktionierendes Immunsystem Voraussetzung. Alle Vorgänge, welche die Aktivität dieses Immunsystems mindern, fördern das Angehen banaler Infektionen, verschlimmern den Verlauf von Infektionskrankheiten beziehungsweise aktivieren unter Umständen persistierende Infektionen (85, 59).

Unsere für Mensch und Tier veränderte Umwelt ist dadurch charakterisiert, daß exogene wie endogene Einflüsse, die mög-

licherweise zu einer Beeinträchtigung immunologischer Reaktionen führen, ständig zunehmen.

Seit neuerer Zeit weiß man, daß beim Tier unter den exogenen Faktoren, die eine Immunsuppression zu verursachen vermögen, der Aufnahme von Schadstoffen über das Futtermittel eine bedeutende Rolle zukommt.

Mykotoxine stehen dabei an erster Stelle. Auch in geringen Konzentrationen können sie mit steigender Futteraufnahme eine Immunsuppression bewirken und das Tier dadurch "unsichtbar" schädigen. Als immunsuppressives Pilztoxin ist das Aflatoxin schon seit längerem bekannt (92). Ob auch andere Mykotoxine eine ähnliche Wirkung besitzen wird diskutiert.

In diesem Zusammenhang interessieren vor allem Fusarien-toxine (89). Natürlicherweise werden unter anderem Mais, Hafer, Weizen, Gerste, Roggen und Reis von Fusarientoxin produzierenden Schimmelpilzen befallen; Wachstum und Toxinbildung sind dabei stark von klimatischen Einflüssen abhängig (123, 108).

Aufgabe vorliegender Arbeit ist es, hierzu einen experimentellen Beitrag zu liefern. Zunächst sollte anhand zweier Fusarientoxine geklärt werden, ob Fusarientoxine grundsätzlich immunsuppressiv wirksam sind. Hierzu war die Erarbeitung geeigneter Tierversuchsmodelle notwendig. Letztlich interessierte aber auch die Frage, ob diese Mykotoxine in den in Futtermitteln tatsächlich schon nachgewiesenen Konzentrationen zu einer Herabsetzung der Immunantwort führen können.

2. SCHRIFTTUM

2.1. Immunsuppression

2.1.1. Begriffsbestimmung und Wesen

Unter "Immunsuppression" versteht man eine erworbene Minderung der Reaktionsfähigkeit der für die Immunität verantwortlichen Mechanismen, die bis zur vollständigen Unterdrückung einzelner oder aller Immunfunktionen zu führen vermag.

Eine Immunsuppression kann sowohl auf "natürliche" Weise, als auch "künstlich" erworben werden.

Unter den natürlichen Bedingungen gibt es eine Vielzahl von endogenen und exogenen Noxen, welche unter bestimmten Voraussetzungen eine Herabsetzung von Immunreaktionen nach sich ziehen. Hierüber ist jedoch noch relativ wenig bekannt.

Der Vorgang der Immunsuppression als solcher wirkt nicht für sich selbst krank machend, sondern er ermöglicht es, den unterschiedlichsten Antigenen, zum Beispiel Infektionserregern oder transformierten Zellen, sich gegenüber der wirtseigenen Immunabwehr besser durchzusetzen, so daß Krankheiten entstehen können.

Klinisch imponieren deshalb die hierdurch hochgekommenen Krankheiten, während die der Aktivierung der Infektion zugrunde liegende Immunsuppression in der Regel nicht erkannt wird.

Auf künstliche Weise führen iatrogene Maßnahmen, wie die Verabreichung bestimmter Medikamente, immunologische Eingriffe, die Anwendung von Strahlen oder chirurgische Interventionen, bei denen immunologisch wichtige Organe wie beispielsweise Thymus, Bursa oder Milz entfernt werden, zu einer Immunsuppression; dabei muß weiter zwischen einer beabsichtigten und unbeabsichtigten Immunsuppression unterschieden werden. Bei ersterer handelt es sich um eine gezielte Herabsetzung beziehungsweise Hemmung von Immunfunktionen, letztere entsteht vor allem als Nebenwirkung verschiedener Medikationen.

Funktionell beruht eine Immunsuppression auf einer Minderung oder Unterdrückung einzelner, mehrerer oder aller für eine Immunantwort verantwortlicher Vorgänge, wobei synergistische Interaktionen mit nicht -antigenspezifischen Abwehrmechanismen möglich sind. Ebenso wichtige Parameter für das Zustandekommen einer Immunsuppression wie auslösende Ursache und Angriffspunkt, sind Faktoren, die mit dem Antigen in Zusammenhang stehen, und zeitliche Relationen.

2. 1. 2. Ursachen

Über das Zusammenwirken ganz unterschiedlicher Zellen und Mechanismen beim Zustandekommen von Immunreaktionen ist man heute weitaus besser informiert als

früher, dementsprechend weiß man auch immer mehr über die Ursachen einer Unterdrückung derartiger Reaktionen.

Die Zahl natürlicherweise vorkommender, endogener und exogener Zustände und Einwirkungen, welche die Reaktivität des immunologischen Systems verringern können, nimmt ständig zu.

Man erkannte, daß die unterschiedlichsten Streß-Situationen die "Disposition" zur Krankheit verstärken (126). Innere Streßfaktoren sind unter anderem hormonelle Dysfunktionen (132), körperliche (82) und psychische (33) Belastungen, zum Beispiel übermäßige Leistungsforderungen und Mangel - oder Fehlernährung.

Zu den wichtigen äußeren Stressoren zählen Klima, ungünstige Umwelt - und Haltungsbedingungen (146, 72), zunehmende Massentierhaltung oder "crowding" und ähnliches.

Welche Mechanismen hierbei letztlich für die Auslösung der Immunsuppression verantwortlich sind, darüber ist noch sehr wenig bekannt, möglicherweise ist eine vermehrte Ausschüttung von Streß beantwortenden Nebennierenhormonen mitbeteiligt (126).

Vielfältig ist die Zahl der mikrobiellen Ursachen einer Immunsuppression. Virusinfektionen, Bakterien, mikrobielle Toxine und Protozoeninfektionen sind in der Lage, auf verschiedenste Weise Immunreaktionen gegenüber anderen Antigenen zu hemmen. Interessant ist die Beob-

achtung, daß eine Vielzahl bakterieller Produkte immunsuppressive Wirkungen auslösen können. So erwiesen sich beispielsweise Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien (56), Endotoxine grampositiver Erreger (149, 30), bestimmte Pseudomonas-Stoffe (32), und eine Reihe anderer pharmakologisch aktiver Komponenten als immunsuppressiv (117).

Eine Zusammenstellung immunsuppressiver bakterieller Substanzen gibt die Tabelle 1. In der Abb. 1 wurde versucht, schematisch die Stadien zu markieren, in denen immunsuppressive Einflüsse möglich sind.

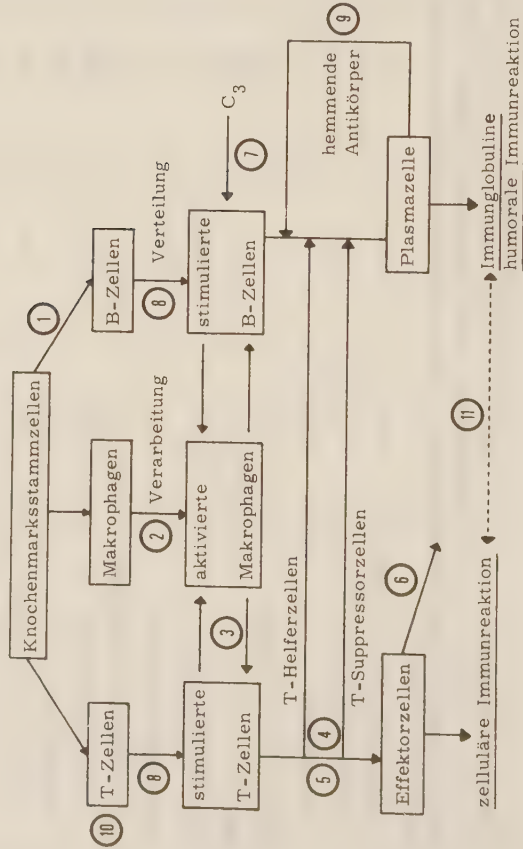
Tab. 1 Immunsuppressiv wirksame bakterielle Substanzen

Mikrobielle Substanzen	humorale Mechanismen		zelluläre Mechanismen		Angriffspunkte (siehe Abb. 1)	Literatur
	vor Antigenkontakt	gleichzeitig mit dem Antigen	nach Antigenkontakt	Prolife- ration		
Streptokokken Gruppe A						
membrangebundener Faktor	→	→	○	↑	1, 4	35
pyrogenes Exotoxin		↔			2, 4	52
Teichoinsäure	→					80
Corynebacterium parvum	↑	→	○	↔	3, 4	58
Endotoxin	→	↑		↔	2, 3, 5, 7, 10	30
Vibrio cholera enterotoxin	→	↑(○)	→	→	5, 6, 10	19
Gramnegative Bakterien						
Pseudomonas aeruginosa	→			→	5, 8	32
Bordetella pertussis	↔	↑	↔	→	8	5
Escherichia coli	→		○			62
Klebsiella pneumoniae	→	↔	↑	→		84
Bakterielle Enzyme						
L-Asparaginase	↔			→	5, 8	104
L-Glutaminase				→		54
Ribonuclease	→			→		16
Mykobakterien und Freund's Adjuvans	→			↔	8	1
Mycobacterium leprae	○	○	○	↔	10	40
B C G	↑			↑		127

(modifiziert nach Schwab, J. H.)

Abb. 1 Entwicklung, Interaktionen und Aktivitäten der für die Immunität verantwortlichen Zellen

(Die Nummern weisen auf die Stadien hin, an denen die verschiedenen immunsuppressiv wirksamen bakteriellen Substanzen angreifen können.)



Zeichenerklärung:

- ↓ = Hemmung
- ↑ = Stimulierung
- = kein Effekt
- : nicht untersucht

- 1 Verteilung oder Reifung der Knochenmarkstammzellen
- 2 Makrophagenverarbeitung oder Orientierung des Antigens
- 3 Stimulierung des Makrophagenhemmfaktors der Lymphozyten
- 4 stimulierung der Suppressorzellen oder des T-Zell-Makrophagenkomplexes
- 5 Unterdrückung der Effektorzellen
- 6 Unterdrückung der Sekretion von Mediatorsubstanzen durch Veränderung des Spiegels von c AMP
- 7 C₃-Aktivierung und Bindung an B-Zellrezeptoren
- 8 Interferenz mit der aktiven Lymphozytenwanderung, Verteilung der Lymphozyten oder Antigenerkennung durch direkte Veränderung der Membranoberflächenstrukturen
- 9 Stimulierung des hemmenden Antikörpers
- 10 Lympholysis oder Lymphozytenverarmung
- 11 keine Beeinflussung

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, sind für die Beurteilung immunsuppressiver beziehungsweise immunstimulativer Wirkungen bakterieller Substanzen eine Reihe von Kriterien wichtig, so zum Beispiel ob humorale oder zelluläre Mechanismen beteiligt sind und ob die mikrobielle Substanz vor, gleichzeitig oder nach Antigenkontakt einwirkt.

Schließlich sind auch die quantitativen Verhältnisse von ausschlaggebender Bedeutung. Häufig ist es so, daß eine bakterielle Substanz in niedriger Dosierung einen stimulierenden, in hoher Konzentration einen toxischen und damit immunsuppressiven Effekt hat (18, 153, 114, 65). Es gibt große Unterschiede zwischen den einzelnen Bakterienspecies und ihren Produkten bezüglich ihrer hemmenden oder stimulierenden Funktion. Da ein Individuum unter natürlichen Bedingungen selten einzelnen Bakterienkomponenten ausgesetzt ist, besteht die Möglichkeit, daß der Einfluß eines Gesamtbakteriums ein anderer ist, als der einzelner Bakterienprodukte (117).

Schon vor mehr als 70 Jahren hat von Pirquet die vorübergehende Unterdrückung der Tuberkulinreaktion beschrieben bei Kindern, welche an Masern erkrankt waren (99). Heute sind eine Reihe von Viren bekannt, welche Immunreaktionen unterdrücken (88, 86). Über den Wirkungsmechanismus der viralen Immunsuppression ist längst noch nicht alles bekannt, man weiß aber beispiels-

weise, daß eine Vermehrung von Viren in bestimmten für die Immunantwort wichtigen Zellsystemen zu einer Immunsuppression führt. Virustoxine wie -pyrogene können in entsprechender Quantität ebenfalls immunsuppressiv wirken. Interaktionen zwischen Virusantigenen und ihren korrespondierenden Antikörpern beziehungsweise ihren Immunzellen sind in der Lage, andere Immunreaktionen zu hemmen.

Protozoenerkrankungen wie Malaria, Leishmaniasis, Trypanosomiasis und Toxoplasmose kommen, mit Ausnahme der letzten, vor allem in südlicheren Kontinenten als Auslöser für eine Immunsuppression in Betracht (22, 70, 60, 131).

Auch gibt es Untersuchungen, daß metazoische Parasiten zum Beispiel *Trichinella spiralis* einen immunsuppressiven Zustand verursachen (29, 23).

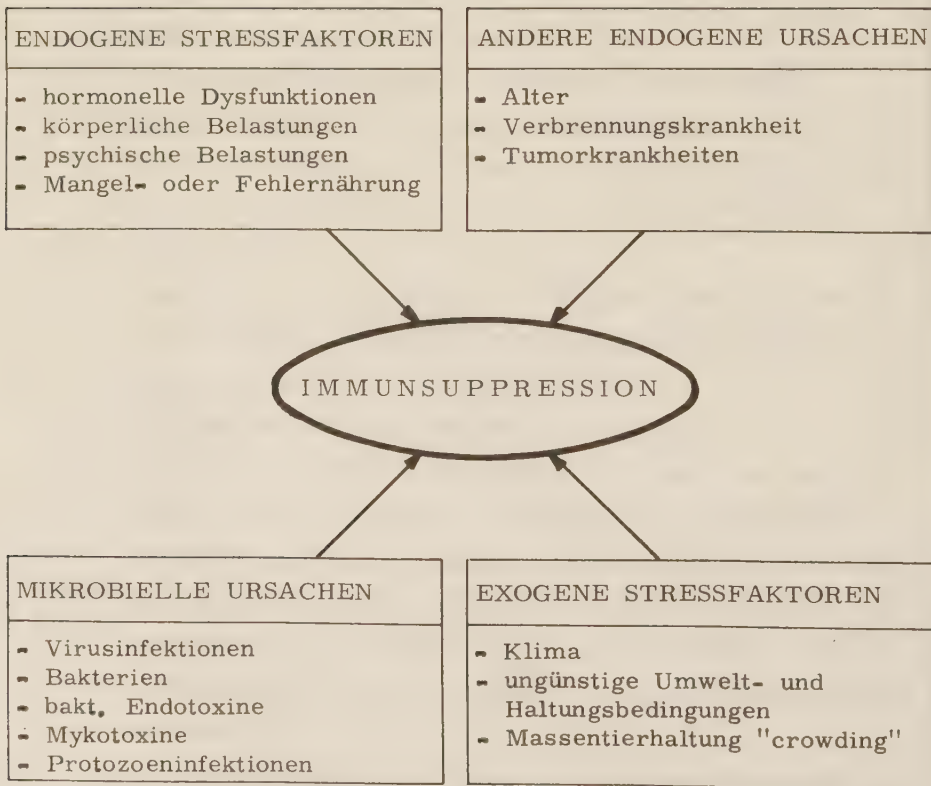
Die Aufnahme von Schadstoffen beispielsweise von Pestiziden (133) über das Futter ist in der Tiermedizin von vorrangiger Bedeutung. Besondere Aufmerksamkeit verdienen in diesem Zusammenhang auch die Mykotoxine. Da einige von ihnen zum Beispiel Aflatoxin (92) und Fusariumtoxine (123) die Protein- und Nucleinsäuresynthese beeinflussen, liegt der Verdacht einer immunsuppressiven Wirkung nahe.

Eine Depression immunologischer Aktivität tritt nicht selten auch als Folge schwerer nichtmikrobieller Krankheiten wie allgemeiner Tumoren (55, 38, 61) oder Ver-

brennungskrankheiten auf.

In der Abb. 2 sind die wichtigsten, bisher bekannten Noxen zusammengestellt, die unter natürlichen Bedingungen eine Immunsuppression erzeugen können.

Abb. 2 Überblick über natürliche Noxen, die
zu einer Immunsuppression führen



Weitaus umfangreicher ist die Literatur, die sich mit den künstlichen Ursachen der Immunsuppression vor allem ihrer gezielten therapeutischen Anwendung bei der Behandlung von Autoimmunkrankheiten, in der Transplantationschirurgie, bei der Unterdrückung von Arzneimittelallergien und unterschiedlicher natürlich erworbener Allergien befaßt (151, 59, 57, 53, 105, 77). Die gezielte, zum Nutzen des Patienten eingesetzte Immunsuppression stellt jedoch gleichzeitig eine Gefahr dar, da es bis heute noch nicht möglich ist (mit Ausnahme spezifischer Antikörper) selektiv unerwünschte Immunreaktionen auszuschalten.

Im wesentlichen stehen der immunsuppressiven Therapie heute vier Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Medikamente (Tab. 2)
2. Strahlen
3. chirurgische Eingriffe
4. serologische Maßnahmen

Die Proliferation lymphatischer Zellen ist ein sehr wesentliches Element der Immunreaktion, daher sind es vor allem antiproliferativ wirksame Stoffe, welche die immunologische Reaktivität hemmen. Schon lange werden diese zytostatischen oder zytotoxischen Pharmaka zur Behandlung maligner Neoplasien eingesetzt, und viele Immunsuppressiva sind auch als Tumorchemotherapeutika in Gebrauch.

Tab. 2 Immunsuppressive Medikamente

ART DER SUBSTANZEN	BEISPIELE
I. Alkylierende Substanzen	Cyclophosphamid
II. Antimetaboliten 1. Folsäureantagonisten 2. Purinanaloge 3. Pyrimidinanaloge 4. Aminosäureanaloge	Methotrexat Azathioprin 6-Mercaptopurin Cytosinarabinosid 5-Fluouracil Puromycin Azaserin
III. Antibiotika	Actinomycin Mitomycin C
IV. Mitosegifte	Colchizin Vinca-Alkaloide
V. Corticosteroide	Prednisolon
VI. Enzyme	L-Asparaginase

Substanzen der Gruppe I Tab. 2 alkylieren DNS, RNS, Protein und Histone. Sie reagieren also mit fertigen biologischen Strukturen, wodurch ihre Wirkung im Gegensatz zu den Antimetaboliten nicht auf bestimmte Phasen des Generationszyklus begrenzt ist (151, 115).

Als Antimetaboliten bezeichnet man synthetische Substanzen, welche strukturelle Analogien mit Nucleinsäure-Bausteinen aufweisen und aus diesem Grunde die Nucleinsäuresynthese stören. Man unterscheidet Folsäureantagonisten (9, 44, 139), Purinanalogue (6, 110), Pyrimidinanalogue (44) und Aminosäureantagonisten (59, 77).

Der antibiotische Effekt gewisser Substanzen auf Mikroorganismen beruht im wesentlichen auf einer Beeinflussung der Proteinsynthese. Ähnliche Wirkungen können auch bei höheren Lebewesen nachgewiesen werden. So fanden sich neben den antibiotischen auch zytostatische und immunsuppressive Effekte. Die immunsuppressiv wirkenden Antibiotika stellen hinsichtlich ihres Wirkungsmechanismus eine sehr heterogene Gruppe dar (59, 26). Mitosegifte sind ihrer Herkunft nach häufig pflanzliche Alkaloide. Sie arretieren die Mitose in der Metaphase und inhibieren die DNS-Reduplikation sowie die lysosomale Phagozytose (53, 44, 59).

Der genaue Wirkungsmechanismus der Kortikosteroide ist unklar, ihr vielfach zitierter lympholytischer Effekt kann lediglich im Experiment mit extrem hohen Dosen herbeigeführt werden. Gleiches gilt auch für die Hem-

mung der Proteinsynthese. Seine Grundlage dürfte eher in der Peripherie des Immungeschehens zu suchen sein, etwa bei der Auseinandersetzung von Antikörper beziehungsweise Immunzellen mit ihrem Antigen oder bei den unspezifischen Folgeerscheinungen des Immunvorgangs (57, 59, 27, 36, 87).

Sicher ist, daß Kortison einen Antagonisten der Interferonsynthese darstellt, und da Interferon in vielfältiger Weise am Immungeschehen zwar nicht direkt, aber indirekt beteiligt ist, könnte auch über die Hemmung der Interferonbildung ein immunsuppressiver Effekt gegeben sein (74).

Eine Reihe von Enzymen erwiesen sich als immunsuppressive Substanzen. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe die L-Asparaginase wirkt dadurch, daß der Zellstoffwechsel auf das Asparagin angewiesen ist und bei dessen Mangel gehemmt wird (77).

Röntgen-, γ - und Neutronen-Strahlen bewirken Ionisationsvorgänge, durch die reaktionsfreudige Radikale entstehen und andere Moleküle angeregt werden. Dadurch entwickelt sich eine äußerst instabile intrazelluläre Situation, in der die meisten Funktionen vor allem aber der Nucleinsäurestoffwechsel beeinträchtigt ist (59). Die Wirkung ionisierender Strahlen auf die Infektabwehr ist vor allem depressiv, doch sind auch - je nach Dosierung und Bestrahlungsdauer - positive Beeinflussungen

möglich. Bei entsprechend niedriger Strahlendosis und Bestrahlungsdauer läßt sich eine Stimulierung immunologischer Reaktionen nachweisen, überschreitet die Dosierung eine gewisse Grenze, so stehen eine Hemmung der Infektionsresistenz, eine Schwächung des Retikulo-endothelialen Systems und eine negative Beeinflussung der Antikörperbildung im Vordergrund. Auch allgemeine Resistenzmechanismen wie zum Beispiel die Schutzfunktion der Gewebebarrieren werden beeinträchtigt (75).

Die Einwirkung ionisierender Strahlen auf die Immunität ist abhängig vom Zeitpunkt der Bestrahlung relativ zum Zeitpunkt des Antigenkontakts, von der Strahlendosis, von der Art des Antigens sowie von einer etwa früher stattgehabten Auseinandersetzung mit dem Antigen (75). Da nichtstimulierte Lymphozyten, die sich in der inaktiven Interphase befinden, besonders schnell dem Strahlentod (Interphasentod) unterliegen, ist eine Bestrahlung vor Antigenverabreichung besonders verhängnisvoll (150).

Bereits gebildete Immunglobuline sind praktisch strahlenunempfindlich.

Lymphoide Zellen, die bereits Antigenkontakt hatten, besitzen ebenfalls eine erhöhte Strahlenresistenz (111).

Eine subletale Röntgenganzkörperbestrahlung zerstört einerseits direkt Lymphozyten, zum andern erfolgt eine Hemmung beziehungsweise Zerstörung der Knochenmarkstammzellen (57). Da die Strahlenempfindlichkeit von

Hämato- und Lymphopoese etwa gleich ist und eine gute Strahlenwirkung stets mit einer Knochenmarksatrophie verbunden ist, ist eine immunsuppressive Strahlentherapie nicht empfehlenswert (57).

Bei der extrakorporalen Blutbestrahlung wird das Blut durch Strahlenkammern geleitet, in denen es einer kontinuierlichen Bestrahlung ausgesetzt ist. Da die übrigen Blutbestandteile relativ strahlenresistent sind, werden selektiv die T-Lymphozyten zerstört (57).

Beschränkte praktische Bedeutung für die Erzielung einer Immunsuppression haben chirurgische Maßnahmen. Allein die neonatale Thymektomie hat einen immunsuppressiven Effekt. Beim Erwachsenen bleibt die Thymektomie wirkungslos, denn entscheidend ist, daß zum Zeitpunkt des Eingriffs nur wenige Zellen, durch die Thymuspassage geprägt, in die sekundären Immunorgane abgewandert sind. Nach einer Thymektomie im neonatalen Stadium kommt es zu einer Verödung der Thymus abhängigen Bereiche in Milz und Lymphknoten, zu einer schweren Lymphopenie sowie zu einer Störung der zellulären Immunität. Durch Verlust der Helferzellen wird teilweise auch die humorale Immunität in Mitleidenschaft gezogen (57).

Die Bursektomie hat lediglich experimentelle Bedeutung. Auch sie muß neonatal vorgenommen werden. Sie führt zu einer schweren Störung der humoralen Immunität mit

fehlender Ausbildung der bursaabhängigen Strukturen in Milz und Lymphknoten (57).

Eine Splenektomie hat keinen eindeutigen immunsuppressiven Effekt. Sie führt zu einer gewissen vorübergehenden Minderung der humoralen Immunität, die bald durch die Leistung des übrigen peripheren Immunsystems ausgeglichen werden kann (57).

Die Beeinträchtigung der Immunreaktion durch Drainage des Ductus thoracicus ist durch eine Verringerung der immunokompetenten Lymphozyten bedingt. Daneben spielt auch die Beseitigung von sensibilisierten Effektorlymphozyten eine gewisse Rolle (59).

Eine noch spezifischere Beeinflussung des Immunsystems ist durch serologische Maßnahmen möglich.

Führt man in enger zeitlicher Korrelation zu einem Immunogen unter geeigneten Bedingungen den korrespondierenden Antikörper passiv zu, so ist die primäre Immunantwort vermindert oder bleibt völlig aus (144). Auch die Sekundärreaktion verläuft atypisch unter den Merkmalen einer Primärreaktion (28).

Die therapeutische Anwendung eines Antilymphozytenserums (ALS) wurde erstmals 1960 von Woodruff vorgeschlagen (59). Das ALS unterbindet sowohl zellvermittelte Immunleistungen als auch humorale Immunantworten.

In erster Linie werden langlebige, rezirkulierende

T-Lymphozyten zerstört (68, 53). Die humoralen Reaktionen, die auf einer Cooperation von T- und B-Zellen beruhen, werden beeinträchtigt (78, 53). Die initiale Sensibilisierung durch das auslösende Antigen wird durch ALS unterbunden, da auch ruhende antigensensible Zellen durch ALS angreifbar sind (25, 53).

Zusätzlich werden auch Vorgänge durch Effektorlymphozyten, Beziehungen zwischen Antigen- Antikörperkomplexen und Komplement beeinflußt (25, 53). Nicht alle Wirkungen des ALS sind als zytotoxische Effekte zu erklären.

Als weitere Möglichkeiten werden diskutiert (53):

1. Passive Interferenz:

Die Rezeptoren der Lymphozytenoberfläche werden mit Immunglobulinen des ALS bedeckt und sind unfähig zum Antigenkontakt ("blindfolding hypothesis") (68)

2. Aktive Interferenz:

Das ALS wirkt als kompetitives Antigen mit den Eigenschaften eines antilymphozytären Antikörpers (68)

3. Sterile Aktivierung der immunokompetenten Lymphozyten durch das Antigen ALS, Verlust der immunologischen Kompetenz des transformierten Immunoblasten (68)

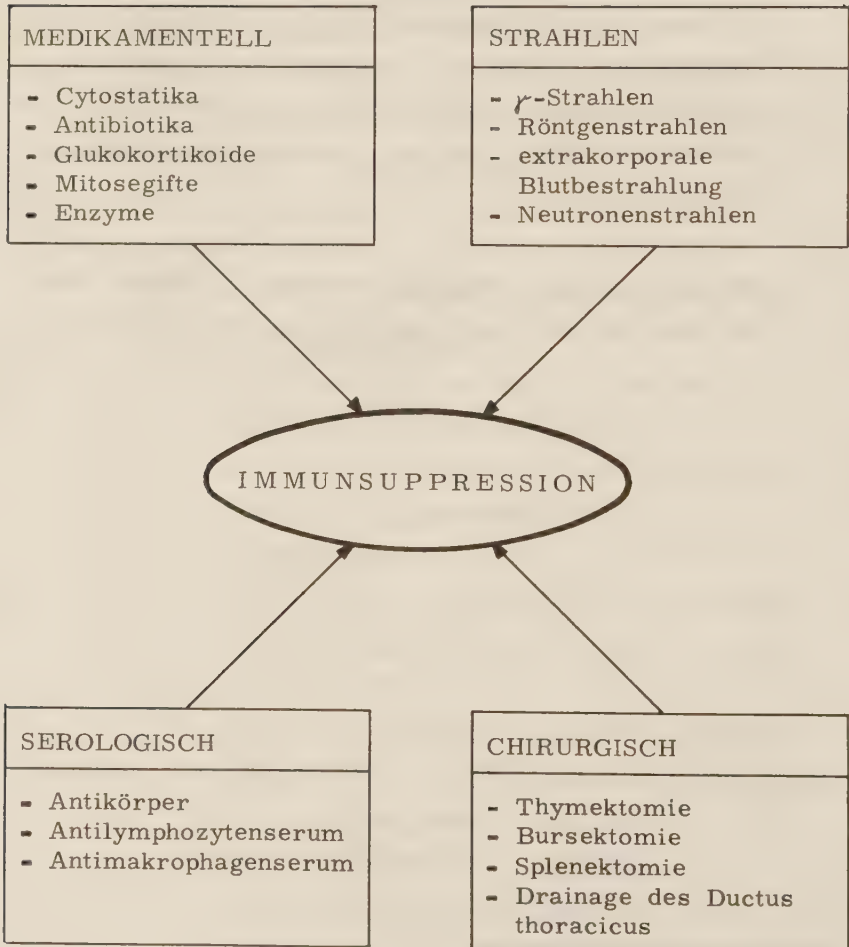
4. Lymphozytolytische Wirkung über eine Stimulierung der Nebennierenrinde (12)

5. Antiphlogistischer Effekt

Das Antimakrophagenserum (AMS) ein gegen Makrophagen gerichtetes Immunserum bewirkt eine Hemmung beziehungsweise Reduktion der Phagozytosefähigkeit und Haftfähigkeit von Makrophagen, somit ist eine optimale "Präsentation" des Antigens nicht mehr gewährleistet. Das AMS übt sowohl auf die humorale wie auch die zelluläre Immunität einen suppressiven Effekt aus. Zur Wirkung des AMS liegen sehr widersprüchliche Resultate vor (4).

Abb. 3 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Möglichkeiten einer gezielten Immunsuppression.

Abb. 3 Möglichkeiten der gezielten,
 künstlichen Immunsuppression



Schon bei der gezielten künstlichen Immunsuppression muß man mit ungewollten Nebenwirkungen rechnen. Diese lassen sich zwar durch eine gezielte Immunstimulierung, die vor, gleichzeitig beziehungsweise kurz nach einer gewollten Herabsetzung der immunologischen Reaktivität verabreicht wird, etwas mindern, aber nie vollständig ausschalten.

Wesentlich unangenehmer sind die immunsuppressiven Effekte, die ungewollt im Rahmen einer Therapie auftreten. Sie werden in der Regel vernachlässigt oder nicht erkannt beziehungsweise nicht vermutet und sind folglich schwer kontrollierbar.

Verantwortlich für eine ungewollte Immunsuppression im Rahmen einer Medikation sind vor allem:

1. Cytostatika (Tab. 3)
2. Antibiotika (Tab. 3)
3. Steroidhormone (Tab. 3)
4. Antiphlogistika (Tab. 3)
5. Medikamentenabusus (Tab. 3)
6. Strahlen
7. Operationen

Die unerwünschten Auswirkungen der modernen Krebstherapie auf das Immunsystem haben in den letzten Jahren starke Beachtung gefunden. Da die in der Tumorthherapie verwendeten Cytostatika gleichermaßen pathologische wie physiologische Zellteilungen beeinflussen, ist mit einer Cytostatikatherapie zwangsläufig eine Immun-

suppression verbunden. Das in der Humanmedizin gelegentlich zur Behandlung des Morbus Hodgkin und der Lymphadenose eingesetzte Methylhydrazin soll eine Hemmung von Enzymen, eine Alkylierung von DNS und somit eine Immunsuppression verursachen (59).

Eine Vielzahl der in der Praxis häufig verwendeten Antibiotika wie Tetracycline, Chloramphenicol, Streptomycin, Zn-Bacitracin, Erythromycin, Neomycin und sogar das Penicillin zeigen bei langer Behandlungsdauer und hoher Dosierung mehr oder weniger ausgeprägte immunsuppressive Effekte (119, 148, 100).

Antibiotika greifen auf sehr unterschiedliche Weise in die Immunabwehr ein. Von Chloramphenicol weiß man beispielsweise, daß es die Proteinsynthese hemmt, indem es die m-RNS inaktiviert und den Transport der Aminosäuren zu den Ribosomen beeinträchtigt. Auf diese Weise beeinflußt es sowohl Primär- als auch die Sekundärreaktionen (59). Das als Tuberkulostatikum verwendete Antibiotikum Rifampizin übt in hoher Dosierung einen toxischen Effekt auf die Makrophagen aus, mit entsprechenden Auswirkungen sowohl auf die Antigenverarbeitung als auch auf Effektormechanismen (59).

Das Sulfonamid Trimethoprim zeigt neben seinen therapeutischen Effekten auch immunsuppressive Wirkungen (37). Die in vielen Fächern, gerade in der Inneren Medizin oft gebräuchliche Langzeitbehandlung mit Corticosteroiden stellt eine immunsuppressive Behandlung mit

allen ihren unangenehmen Konsequenzen dar (45).

Auch andere Steroidhormone wie Östron und Östradiol (136) können in entsprechend hoher Dosierung Immunfunktionen herabsetzen.

Antiphlogistika wie Phenylbutazon, Indometazin, Acetylsalicylsäure zeigen neben ihrer erwünschten Wirkung auf unspezifische Folgeerscheinungen primär spezifischer immunologischer Reaktionen (Entzündungen), auch die Symptome einer Immunsuppression, indem sie beispielsweise die Antigenaufnahme- und Verarbeitung durch die Makrophagen stören (2, 125, 151).

Oft stellt sich die immunsuppressive Wirkung eines Medikaments erst nach jahrelanger Anwendung in der Praxis heraus, so zum Beispiel das erst vor kurzem aus dem Handel gezogene Dimethylsulfoxid (DMSO), das unter anderem dazu verwendet wurde, das Penetrationsvermögen der Haut für andere Substanzen zu erhöhen (152). Des weiteren sind beispielsweise von Thalidomid (48) dem Antiepileptikum Phenytoin und den Narkosemitteln Halothan (14) und Barbitursäurederivaten (49) immunsuppressive Effekte bekannt.

Wahrscheinlich ist die Zahl der bisher noch unerkannten chemischen Substanzen, die die Reaktivität des Immunsystems unter geeigneten Bedingungen herabsetzen oder unterdrücken noch größer als man vermutet und erst ein sehr geringer Teil der Medikamente wurde speziell daraufhin untersucht.

Tab. 3 Bekannte Medikamente, die ungewollt zu einer Immunsuppression führen können

SUBSTANZGRUPPE	VERTRETER		LITERATUR	
Cytostatika	Alkylierende Substanzen		69	
	Antimetaboliten			
	Folsäureantagonisten			
	Purin-Analoge		151	
	Pyrimidinanaloge			
	Aminosäureanaloge			
	Methylhydrazin			
Antibiotika	Tetracycline	Adriamycin	69, 32	
	Chloramphenicol	Bleomycin		
	Streptomycin	Puromycin	119	
	Zn-Bacitracin	Aktinomycin	90	
	Erythromycin	Mitomycin	145	
	Neomycin	Daunomycin	128	
	Penicillin	Rifampizin		
Sulfonamide	Trimethoprim		37	
Steroidhormone	Cortison	Östron	69, 136	
	Prednison	Östradiol		
Antiphlogistika	Indometazin	Acetylsalicylsäure	125, 2	
	Phenylbutazon			
Sonstige Medikamente	Narkotika:		14	
	Halothan		49	
	Barbitursäure			
	Dimethylsulfoxid	Koffein	152	64
	Niridazol	ε-Aminokapronsäure	91, 46	107
	Akriflavin	Thalidomid	109	48
	Papain	Krotonöl	21	10
	Gold	112		
andere Stoffe	Pestizide		133	
	Kanzero gene		130	

Eine ungewollte Immunsuppression kann jedoch nicht nur im Rahmen einer medikamentellen Therapie ausgelöst werden, sondern auch durch andere therapeutische Maßnahmen wie in der Tumorthherapie angewandte Bestrahlungen oder chirurgische Interventionen (8, 147).

2.1.3. Funktionelle Grundlagen

Für das Verständnis der funktionellen Grundlagen der Immunsuppression ist die Kenntnis der physiologischen Immunantwort Voraussetzung.

Am Zustandekommen von Immunvorgängen sind im wesentlichen drei voneinander verschiedene Zellsysteme beteiligt:

Makrophagen, T-Lymphozyten (thymusabhängige Lymphozyten) als Träger der zellulären Immunreaktion und B-Lymphozyten (bursaäquivalente Zellen), die für die humorale durch zirkulierende Antikörper bedingte Immunität verantwortlich sind (106).

Die Abbildungen 4 und 5 geben schematische Darstellungen über die zellulären Grundlagen beim Zustandekommen einer Immunität und ihrer gegenseitigen Interaktionen und Kooperationen.

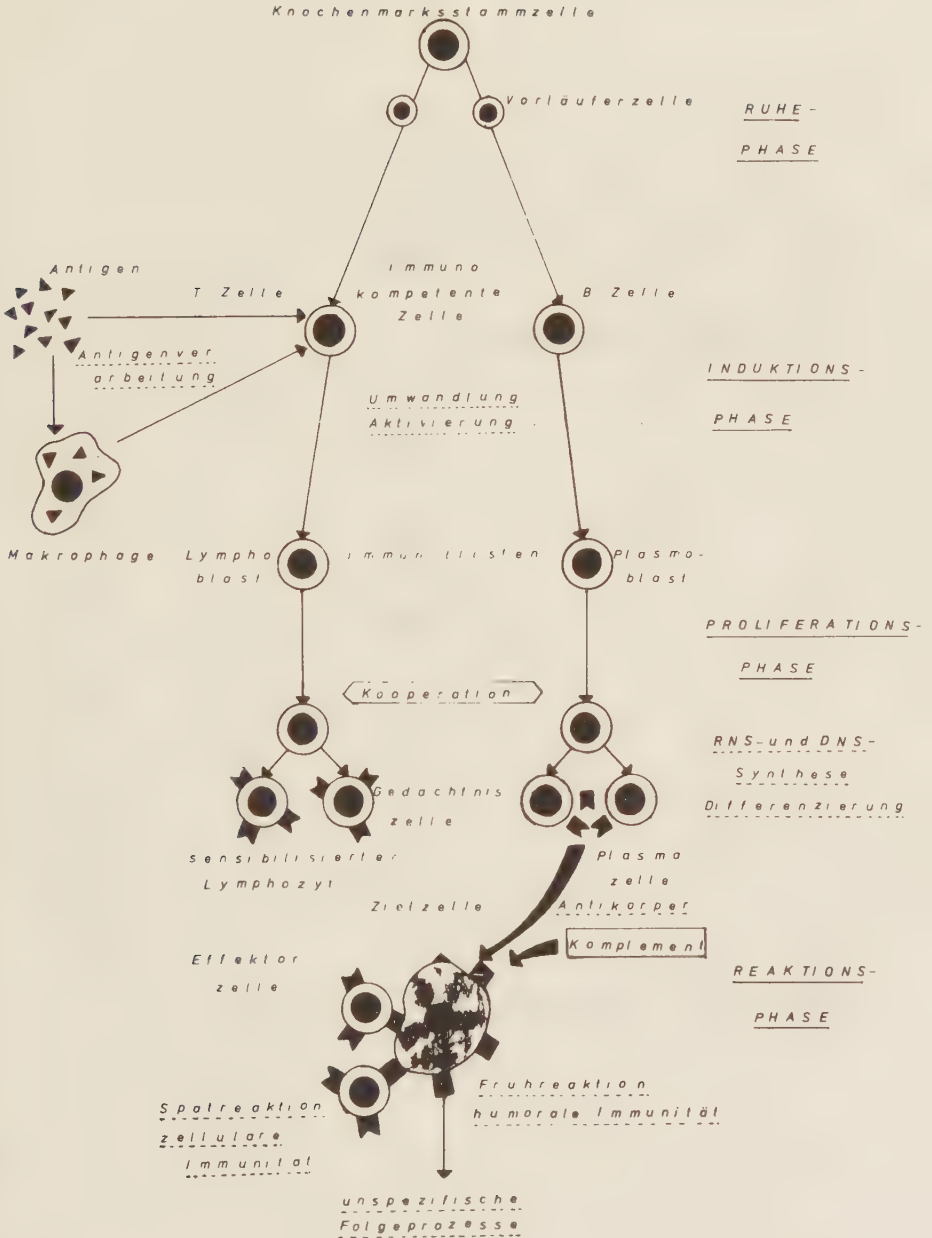


Abb. 4

(modifiziert nach
Haustein)

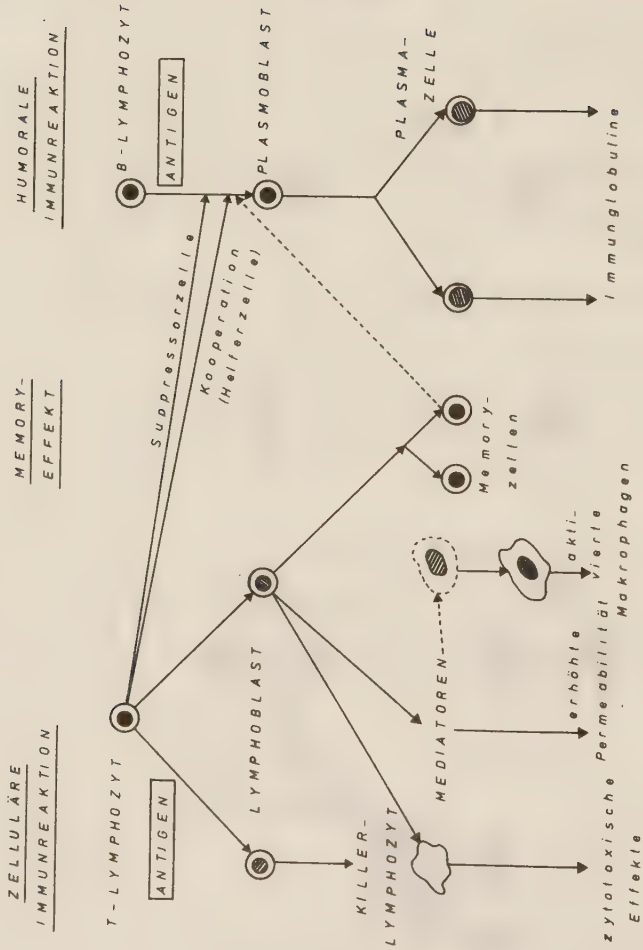


Abb. 5 Wechselbeziehungen zwischen B- und T-Lymphozyten

(modifiziert nach Roitt)

Die Immunsuppression kann grundsätzlich in allen Phasen der Entwicklung immunologischer Vorgänge angreifen, doch werden in der Regel bereits gebildete Antikörper oder zirkulierende antigenspezifische Lymphozyten (Immunzellen) nicht mehr beeinflußt (116, 53).

In der Tab. 4 sind verschiedene Möglichkeiten der Hemmung immunologischer Reaktivität zusammengestellt.

Tab. 4 Möglichkeiten der Hemmung immunologischer Reaktivitäten

ANGRIFFSPUNKTE	BEISPIELE
I. Eingriff in die Entwicklung Stammzellen --- immunokompetente Zellen	Thymektomie Thymusschädigung Viren (?)
II. Mechanische Ableitung immunokompetenter Zellen	Ductus thoracicus Drainage Splenektomie
III. Zerstörung oder Inaktivierung immunokompetenter Zellen v o r Antigeneinwirkung	Röntgenstrahlen Alkylantien Antibiotika (cytostat.) Cortikosteroide ALS Methylhydrazin Viren (?)
IV. Hemmung der Antigenerkennung	spez. durch Antikörper Antigenkompetition Röntgenstrahlen Corticosteroide AMS
V. Hemmung der Proliferation immunokompetenter Zellen n a c h Antigeneinwirkung	Röntgenstrahlen Alkylantien Antimetaboliten Antibiotika (cytostat.) Mitosegifte
VI. Hemmung der Differenzierung immunokompetenter Zellen n a c h Antigeneinwirkung	Alkylantien Antimetaboliten Antibiotika (cytostat.) Viren (?)
VII. Hemmung nicht-immunokompetenter Zellen, die für unspezifische Folgeaktionen (Entzündungen) verantwortlich sind	Corticosteroide Alkylantien Antimetaboliten Antibiotika (cytostat.)

(modifiziert nach Müller-Ruchtholtz)

Auf die Punkte I und II wurde bereits im vorhergehenden Kapitel eingegangen.

An Punkt III greifen bevorzugt jene Substanzen an, die man dem noch nicht sensibilisierten Organismus zuführen kann, das heißt die bereits vor der Antigengabe ihre Wirkung entfalten; daneben können diese Agentien aber auch unabhängig vom Antigenkontakt zu späteren Zeitpunkten effizient werden. Antimetaboliten wirken erwartungsgemäß an dieser Stelle nicht.

Unter Punkt IV fallen vor allem jene Stoffe, die Makrophagen blockieren.

Die meisten der heute praktisch verwendeten Immunsuppressiva sind kurz nach Antigenzuführung am wirksamsten und haben ihren Angriffspunkt unter V.

Mit der Hemmung der Differenzierung (Punkt VI) ist die Differenzierung zur Antikörpersynthese oder zur "killing efficiency" oder zur Lymphokinin-Freisetzung gemeint.

Punkt VII berücksichtigt insbesondere die Substanzen, bei denen die Wirkung auf unspezifische Folgeprozesse primär spezifischer immunologischer Reaktionen (Entzündungen) im Vordergrund steht. Diese Stoffe sind keine Immunsuppressiva im engeren Sinn, sondern man spricht hierbei besser von Antiphlogistika (83).

Nucleinsäuresynthese, Proteinsynthese und die Teilungsvorgänge sind molekularbiologisch gesehen die Hauptangriffspunkte der Immunsuppression (45).

Auf Grund ihrer unterschiedlichen Wirkweise supprimieren die einzelnen Immunsuppressiva die humorale und zelluläre Immunität in verschiedenen Relationen zueinander. Insgesamt gesehen ist die Proliferation von T-Zellen leichter zu unterdrücken als die der B-Zellen (7), und da die Produktion spezifischer Antikörper durch B-Zellen im allgemeinen eine Cooperation mit funktionstüchtigen T-Lymphozyten zur Voraussetzung hat (81, 79), ist durch einen Hemmeffekt auf das T-Zellsystem auch eine Beeinträchtigung der humoralen Immunantwort zu erwarten (151).

Primäre Immunreaktionen sind im allgemeinen leichter hemmbar als die Sekundärantwort; dies erklärt sich aus dem Vorhandensein der relativ resistenten Memoryzellen (Lymphozyten mit geringer Stoffwechselaktivität und langer Lebensdauer) (47, 41, 59).

Eine immunsuppressive Wirkung ist von vielen Variablen abhängig (vergleiche Tab. 5). Wegen der bevorzugten Beeinflussung der stoffwechselaktiven Phasen sind die zeitlichen Verhältnisse zwischen Antigenkontakt und Einwirkung des Immunsuppressivums von großer Bedeutung (69), ebenso sind Art und Stärke des Antigens sowie Dosis, Anzahl der Gaben und Wirkungsmodus des Immunsuppressivums wichtige Parameter für die Unterdrückung einer immunologischen Reaktion. Von seiten des Tieres sind erhebliche Unterschiede durch Tierspezies, individuelle genetische Konstitution und dem Grad der vorhandenen Immunität gegeben.

Tab. 5

ABHÄNGIGKEIT IMMUNSUPPRESSIVER WIRKUNG
VON VERSCHIEDENEN GEGEBENHEITEN

1. Tierspezies
2. Individuelle genetische Konstitution
3. Grad der vorhandenen Immunität
4. Typ des Antigens
5. Stärke des Antigens
6. Menge des Antigens
7. Häufigkeit der Antigengaben
8. Antigenverweildauer
9. Zeitintervall zwischen den Antigengaben
10. Angriffspunkt des Immunsuppressivums
11. Dosis des Immunsuppressivums
12. Zeitliche Relation der Immunsuppression
zur Antigenstimulierung
13. Art der Immunreaktion
 - a) humoral
 - b) zellulär
14. Methode mittels derer die Immunreaktion
gemessen wird

(modifiziert nach Wilmanns, W. 1970)

2. 1. 4. Folgen

Auch bezüglich Folgen einer Immunsuppression hat man zu unterscheiden, ob es sich um die Folge einer ungewollten, künstlich oder natürlich entstandenen Immunsuppression handelt, oder ob eine gezielt, therapeutisch eingesetzte Immunsuppression vorausgegangen ist.

In beiden Fällen gibt es sowohl positive, als auch negative Auswirkungen. Bei der ungewollten Immunsuppression überwiegen die schädlichen Einflüsse, bei der gezielten die erwünschten Folgen.

Die in beiden Fällen ablaufenden Vorgänge sind die gleichen, nämlich eine Minderung der Reaktionsfähigkeit, der für die Immunität verantwortlichen Mechanismen, die bis zur vollständigen Unterdrückung einzelner oder aller Immunfunktionen führen kann.

Im positiven Falle führt diese "Suppression" zum Beispiel zu einer verminderten Transplantatabstoßungsreaktion, zu einer Besserung von Autoimmunkrankheiten oder Allergien. Die bewußt gesetzte und damit kontrollierbare Immunsuppression belastet die Infektionsmedizin nur insofern, als man dabei ein erhöhtes Infektionsrisiko einkalkulieren, und sich entsprechend vorsorgen muß.

Die negativen Folgen einer ungewollten Immunsuppression sind wesentlich gefährlicher, da sie in der Regel nicht erkennbar beziehungsweise voraussehbar sind. Im weiteren wird deshalb hauptsächlich hierauf eingegangen.

Im wesentlichen sind folgende negative Auswirkungen einer Immunsuppression von Bedeutung:

1. Erhöhtes Infektionsrisiko
2. Erschwerung der Diagnose von Infektionskrankheiten
3. Beeinträchtigung der Schutzwirkung von Impfstoffen
4. Gefahr der Impferkrankung nach Verwendung von Lebendimpfstoffen
5. Aktivierung eines Tumorgeschehens
6. Schädigung anderer Regenerationsgewebe
7. Paradoxe Effekt der Immunostimulation

Von all diesen Schädigungen ist die erhöhte Infektionsgefährdung wohl die für die Praxis wichtigste.

Ein immunsuppressiver Organismus ist exogenen Infektionen gegenüber erhöht anfällig, das heißt die zum Haften einer Infektion benötigte Mindestinfektionsdosis an physikalischen Erregereinheiten ist stark erniedrigt.

Als Erreger kommen die verschiedensten Viren, Bakterien, Pilze und Protozoen in Betracht. Unter ihnen befinden sich sowohl spezifische Seuchenerreger, die zu monokausalen, unifaktoriellen Erkrankungen führen, als auch fakultativ pathogene, schwach virulente Keime, die erst durch ein synergistisches Zusammenwirken bei Mischinfektionen und mit nichtmikrobiellen Faktoren sogenannte infektiöse Faktorenkrankheiten erzeugen, also multifaktoriell und pluri-kausal angelegt sind. Das Zustandekommen letzterer

Krankheiten wird durch die Immunsuppression besonders gefördert beziehungsweise erst ermöglicht. Da in unserer veränderten Umwelt immunsuppressionerzeugende Faktoren in vielfältigster Weise wirksam werden können, nehmen die infektiösen Faktorenkrankheiten beängstigend zu. Doch nicht nur die Entstehung von Infektionskrankheiten wird durch eine Immunsuppression gefördert, mindestens ebenso gefährlich ist der Einfluß auf schon bestehende Infektionen.

Hier hat man zu unterscheiden zwischen:

1. Einwirkung während der Inkubationszeit
2. Veränderung des Krankheitsverlaufs
3. Aktivierung persistierender Infektionen

Tritt die Immunsuppression während der Inkubationszeit auf, so kann sich diese erheblich verkürzen und sich der nachfolgende klinische Verlauf verschlimmern.

Eine Immunsuppression, die zu einer schon bestehenden, akuten oder subakuten Infektionskrankheit hinzukommt, kann einen besonders bösartigen Krankheitsverlauf nachsichziehen. So sind zum Beispiel unter Immunsuppression tödlich endende Septikämien, Viruspnemonien und Systemmykosen besonders gefürchtet (111, 112). Obwohl uns heute ein breites Spektrum von Antibiotika zur Verfügung steht, kommt es noch immer zu bakteriellen Infektionsprozessen, die nicht beherrscht werden können. Dies gilt beispielsweise für Infektionen mit gramnegativen Stäbchen (67).

Nicht vergessen werden darf, daß auch parasitäre Erkrankungen bei verminderter Reaktivität gefördert werden (59).

Bei chronischen Infektionsprozessen kann es zu einer Aktivierung der Krankheit kommen. Als Folge einer Behinderung der zellulären Immunität stellt zum Beispiel die Exazerbation einer schon vorher bestehenden Tuberkulose eine gefürchtete Komplikation der Immunsuppression dar (59). Nur in den Fällen chronischer Erkrankungen, die Folge immunpathogener Reaktionen sind, ist durch eine Immunsuppression eine Verbesserung des Krankheitszustandes möglich.

Gefährlich wirkt sich eine Immunsuppression bei persistierenden Infektionen aus. Sie werden häufig aktiviert und können damit in Krankheiten konvertieren.

Es ist verständlich, daß vor allem latente Infektionen, denen von vornherein ein labiler Gleichgewichtszustand zwischen Erregervermehrung und Wirtsabwehr zugrunde liegt, durch eine Herabsetzung der körpereigenen Infektabwehr hochkommen können. Eine Aktivierung tolerierter oder okkulten Infektionen ist dagegen nur schwer möglich. Besondere Beachtung verdienen unter immunsuppressiven Zuständen bestimmte Virusinfektionen, die vorwiegend durch Viren der Entero-, Reo-, Adeno-, Herpes-, Papova- und Paramyxogruppe erzeugt werden. Neben exogenen Primär- und Re-Infektionen kommt den endogenen Re-Infektionen große Bedeutung zu. Eine Reihe von Virus-

infektionen führt nach der Primärinfektion zu einer möglicherweise lebenslänglich persistierenden, latenten Infektion, die durch eine Immunsuppression aktiviert werden kann.

Nachgewiesen ist dies beim Herpes simplex, dem Varizellen-Zoster, dem Zytomegalie-, dem Eppstein-Barr- und dem Masern-Virus (42).

Hauptursachen für das Zustandekommen einer verminderten Infektionsresistenz sind (59):

1. Schädigung der Haut- und Schleimhautbarrieren
2. Beeinträchtigung der Phagozytose
3. Hemmung immunologischer Abwehrmechanismen
4. Hemmung unspezifischer Folgereaktionen (Entzündungen)

Neben einer Erhöhung des Infektionsrisikos erschwert die über eine Immunsuppression zustandegekommene, veränderte Reaktionslage auch die Diagnostik sowohl vom Standpunkt der Serologie, als auch vom Standpunkt der Klinik, weil beide unter Immunsuppression erhebliche Verlaufsvarianten zu entwickeln vermögen (57).

Der Erfolg von Schutzimpfungen ist unter Immunsuppression in Frage gestellt, und andererseits droht bei Lebendvakzinen die Gefahr einer Impferkrankung (57).

Auch bei der Tumorentstehung kann die Immunsuppression pathogenetisch eine Rolle spielen:

Die Theorie der "Immunologischen Überwachung" (15) nimmt an, daß körpereigene Abwehrfunktionen, die durch spontane oder induzierte Mutationen relativ häufig (43) entstehenden, maligne transformierten Einzelzellen in der Regel zu beseitigen vermögen. Dieser immunologische Überwachungsmechanismus wird aber, ebenso wie die gegen eine Infektion mit onkogenem Virus gerichtete immunologische Abwehr, durch immunsuppressive Vorgänge gehemmt (57).

Durch Veränderungen an chromosomalen Strukturen ist die Gefahr onkogener Schäden durch immunsuppressive Substanzen ebenfalls gegeben (101).

Immunsuppressive und zytostatische Eigenschaften liegen eng beieinander. Die antiproliferativen Effekte wirken auch auf andere mitotisch aktive Mauserungsgewebe wie das Epithel des Magen-, Darmtraktes, besonders des Dünndarms, die Haarmatrix und das Knochenmark (53,85).

Schließlich muß noch der durch ein Immunsuppressivum hervorgerufene paradoxe Effekt der Immunostimulation erwähnt werden. Es handelt sich um eine unspezifische, durch das Immunsuppressivum hervorgerufene Steigerung der immunologischen Reaktivität, sodaß bereits der Erstkontakt eines Antigens Reaktionsstärken hervorruft, wie sie normalerweise erst nach wiederholtem Antigenkontakt zustandekommen. Derartige Effekte, die nach Applikation

des Immunsuppressivums zum "falschen" Zeitpunkt (in Bezug auf die Antigeneinwirkung) auftreten können, sind in den letzten Jahren bei einer Reihe von Agentien, wie bestimmter bakterieller Produkte, Röntgenstrahlen, Mercaptopurin und Colchizin etc. aufgetreten (83).

2.2 Immunsuppression durch Mykotoxine

2.2.1. Einführung in die Thematik

Verschiedene Schimmelpilze, darunter viele Vertreter der Gattungen *Penicillium*, *Aspergillus* und *Fusarium*, bilden unter gewissen Bedingungen toxische Stoffwechselprodukte, sogenannte Mykotoxine (66). Die Pilztoxine entstammen chemisch recht unterschiedlichen Stoffklassen (Tab. 6, siehe Seite 47).

Die überwiegende Mehrzahl der Toxinproduzenten gehört der Klasse der Deuteromyceten ("Fungi imperfecti") an. Die Mykotoxine können, ähnlich wie bakterielle Ektotoxine, von dem toxinbildenden Pilz in das sie umgebende Medium abgegeben werden, andererseits gibt es Mykotoxine, die in der Pilzstruktur enthalten sind. Hier gibt es Parallelen zu den bakteriellen Endotoxinen.

Für das Wachstum und die Entwicklung des Pilzes günstige Voraussetzungen sind nicht auch zwangsläufig für die Toxinbildung optimal, obwohl beide Vorgänge stark von Umweltfaktoren wie Feuchtigkeit, Temperatur, Licht, Belüftung und Wachstumsmedium abhängig sind. Ferner können innerhalb einer Pilzspezies nur bestimmte Stämme Toxin bilden (118).

Viele der Mykotoxin produzierenden Pilzstämme sind ubiquitär verbreitet und befallen häufig auf dem Felde stehendes oder gelagertes Getreide und Tierfuttermittel. Hinzu kommt, daß Mykotoxine im allgemeinen sehr hitzestabil

sind und in der Lage sind, Behandlungen wie Pelletieren oder Konservierungsmaßnahmen zu überstehen (118). So ist es verständlich, daß die Aufnahme von Mykotoxinen mit dem Futter ein aktuelles Problem für die Tiermedizin darstellt. Mykotoxine können jedoch auch die menschliche Gesundheit bedrohen. Ähnlich wie sie in Futtermitteln auftreten, besteht auch die Gefahr, daß Nahrungsmittel mit ihnen behaftet sind. Daneben kommen toxische Derivate auch in der Milch und in anderen tierischen Produkten vor (118). Bei der gleichzeitigen Aufnahme mehrerer Toxine ist mit einer Potenzierung ihrer Wirkung zu rechnen. Ebenso verstärkt sich die Toxinwirkung unter eiweißarmer Ernährung.

Nach dem großen Truthahnsterben in England im Jahre 1960 durch Ausbruch der Turkey - X - disease und der damit im Zusammenhang stehenden Entdeckung der Aflatoxine, stieg das Interesse an den Mykotoxinen und ihren zugehörigen Krankheiten stark an (93). Inzwischen wurden zahlreiche weitere giftige Stoffwechselprodukte aus verschiedenen ubiquitären Schimmelpilzen isoliert. Die meisten von ihnen bewirken eine Schädigung der Leber, andere führen zu aplastischen Anämien, zu Wachstumsstörungen, sind neurotoxisch oder entfalten eine östrogene Wirkung.

Tabelle 7 (siehe Seite 48) gibt eine Zusammenstellung bekannter Mykotoxine und ihrer zugehörigen Krankheitsbilder.

Lange hat man sich hauptsächlich mit der Aufklärung der primären Mykotoxikosen (dabei muß man weiter unterscheiden zwischen akuten und chronischen primären Mykotoxikosen) befaßt, die meist nach Aufnahme höherer Toxindosen auftreten (94).

In neuerer Zeit rücken vor allem sekundäre mykotoxische Erkrankungen in den Mittelpunkt des Interesses. Hier kommt es häufig nicht sofort zu klinisch faßbaren, offensichtlichen Erscheinungen und sie entstehen möglicherweise auch nach Aufnahme niedriger Toxinmengen über einen längeren Zeitraum.

Für die Medizin ist besonders wichtig, daß viele Mykotoxine (zum Beispiel Aflatoxin, Patulin, Sterigmatocystin) potente Kanzerogene sind.

Die Karzinombildung spielt jedoch bei unseren Nutz- und Haustieren im Vergleich zum Menschen nur eine untergeordnete Rolle, da die Tiere nicht lange genug leben (94). Weitaus bedeutsamer ist als sekundäre mykotoxische Wirkung eine Herabsetzung der Resistenz der Tiere gegenüber Infektionskrankheiten, das heißt, daß es nach der Aufnahme von Mykotoxinen mit dem Futter zu einer Beeinträchtigung der zellulären und/oder humoralen Abwehrmechanismen kommt und damit die Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten erhöht wird. Häufig wird in der Folge nur die Infektionskrankheit diagnostiziert und man vermutet nicht, daß der diese Infektionskrankheit begünstigende Faktor (Zunahme der Disposition) Mykotoxine waren. Ebenso kann

durch Mykotoxine die Wirkung von Schutzimpfungen
verschlechtert werden.

Tab. 6 Bekannte Mykotoxine

Mykotoxin - Produzierende Schimmelpilzart	Mykotoxin	empfindliche Tierart
Gattung: ASPERGILLUS A. flavus A. parasiticus A. ochraceus A. versicolor	Aflatoxin Aflatoxin Ochratoxin A Sterigmatocystin	Säugetiere, Fische, Vögel Schwein, Mensch Säugetiere
Gattung: PENICILLIUM P. viridicatum P. citrinum P. palitans P. crustosum P. citreoviride P. islandicum P. expansum P. roqueforti P. rubrum P. rugulosum	Ochratoxin A Citrinin Citrinin Penitrem A Penitrem A Citreoviridin Cyclochlorotin Luteoskyrin Patulin PR Toxin Rubratoxin Rugulosin	Schwein, Mensch Schwein Schwein Rind, Pferd, Schaf Rind, Pferd, Schaf Mensch Mensch Mensch Rind Rind Rind, Schwein, Huhn, Hund Mensch
Gattung: FUSARIUM F. tricinctum F. graminearum F. nivale	T-2 Toxin Diacetoxyscirpenol Vomitoxin Nivalenol Fusarenon-X	Rind, Mensch Schwein, Mensch Mensch, Schwein Mensch, Schwein
Gattung: STACHYBOTRYS S. alternans	Stachybotryotoxin A, B, C	Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Geflügel
Gattung: GIBERELLA G. zeae	Zearalenon	Schweine, Gänse, Truthühner, Fische

Tab. 7 Bekannte Mykotoxikosen unserer Nutztiere

TIERART	K R A N K H E I T	MYKOTOXIN	SCHIMMELPILZ	SUBSTRAT
Pferd	LEUKOENZEPHALOMALAZIE S: Ataxie, Kreisbewegungen, Niederlegen, Tod	"	Fusarium moniliforme	Mais, Getreide
	STACHYBOTRYOTOXIKOSE S: Stomatitis, Thrombozytopenie, Tod		Stachybotrys alternans	Heu, Stroh
Rind	AFLATOXIKOSE S: vermindertes Wachstum, Rückgang der Milchleistung	Aflatoxin	Aspergillus flavus	gelagerte Futtermittel
	ERGOTISMUS S: Nekrosen an den Extremitäten, Diarrhoe, Abort, Milchrückgang	Ergot-Alkaloide	Claviceps purpurea	Roggen
	"FESCUE FOOT" S: Nekrosen an den Extremitäten	Butenolide	Fusarium tricinatum	Gräser
	MOLDY CORN DISEASE S: Hämorrhagien, Tod	T-2 Toxin	Fusarium tricinatum	gelagertes Getreide
	PATULINVERGIFTUNG S: Tod	Patulin	Penicillium urticae	gelagerte Futtermittel
	SLAFRAMINTOXIKOSE S: excessives Speicheln, Tränenfluß, Harn- und Kotabsatz	Slaframine	Rizoctonia leguminosa	Rotklee
	STACHYBOTRYOTOXIKOSE S: Nekrosen der Maulschleimhaut, Blutungen, Tod	Stachybotryotoxin	Stachybotrys alternans	Heu, Stroh
	ZITTERKRANKHEIT S: Zittern, Ataxie, Niederlegen, Tod	Penitrem A	Penicillium cyclopium	gelagerte Futtermittel
Schaf	FACIAL EKZEMA S: Fotosensibilisierung, Gesichtsektzeme	Sporidesmin	Phitomyces chartarum	abgeernteter Roggen
	ERGOTISMUS S: Krämpfe	Ergot-Alkaloide	Claviceps purpurea	Roggen
Schwein	ALFLATOXIKOSE S: Kümern, Gelbsucht	Aflatoxin	Aspergillus flavus	gelagerte Futtermittel
	ERGOTISMUS S: verminderte Fruchtbarkeit, Agalaktie	Ergot-Alkaloide	Claviceps purpurea	Roggen
	FUSARIOXIKOSE S: Aborte, Vulvovaginitis, Östrogenismus	Zearalenon	Fusarium graminearum	stehendes Getreide
	NEPHROPATHIE S: Polydipsie, Polyurie, Nierenschwellung	Ochratoxin A	Penicillium viridicatum	gelagerte Futtermittel
Geflügel	AFLATOXIKOSE S: Zurückbleiben im Wachstum, Rückgang der Legeleistung, Hämorrhagien	Aflatoxin	Aspergillus flavus	gelagerte Futtermittel
	FUSARIOXIKOSE S: kleine Eier, Legerückgang	Zearalenon	Fusarium graminearum	stehendes Getreide
	MOLDY CORN DISEASE S: Läsionen der Mundschleimhaut	T-2 Toxin	Fusarium tricinatum	gelagertes Getreide
	ZITTERKRANKHEIT S: Dyspnoe, Zittern, Ataxie	Penitrem A	Penicillium cyclopium	gelagerte Futtermittel

(modifiziert nach Shreeve, B.J.)

2.2.2. Immunsuppressive Mykotoxine

Von den bekannten Mykotoxinen wurde bisher die immunsuppressive Wirkung des Aflatoxins am besten untersucht. Nur wenige Veröffentlichungen gibt es über Immunsuppression durch andere Mykotoxine, wie beispielsweise Rubratoxin, Stachybotryotoxin und Fusarientoxine. Letztere gewinnen jedoch in jüngster Zeit vermehrtes Interesse.

Die Tatsache, daß Aflatoxin sich an DNS und RNS binden kann, hat zahlreiche Wissenschaftler dazu veranlaßt, sich mit den Auswirkungen des Aflatoxins auf Resistenzmechanismen und Immunität zu beschäftigen (92).

Bereits seit der Entdeckung der Aflatoxine machte man die Beobachtung, daß schon durch niedrige Aflatoxindosen im Geflügelfutter, die Resistenz der Tiere gegen Infektionen durch *Pasteurella multocida*, *Salmonellen* (121, 13), *Candida albicans*, Marek`s-disease-Virus und Coccidien vermindert wird (92, 13, 51, 96, 124). Gleichzeitig stellte man fest, daß dies aber nicht für alle Infektionen zutrifft (97, 102).

Welche immunologischen Reaktivitäten bevorzugt durch Aflatoxin gehemmt werden, ist noch unklar. So beschreibt beispielsweise eine Arbeitsgruppe eine Herabsetzung der humoralen Immunantwort bei der Maus (34), während andere bei Truthähnen keine Verminderung der Antikörper feststellen konnten (96).

Eine Arbeit berichtet, daß Aflatoxin eine Rückbildung des

Thymus, aber nicht der Milz und der Bursa fabricii bei Truthähnen bewirkt (98, 95), wohingegen andere bei Kücken beobachteten, daß sowohl die Größe des Thymus als auch der Bursa vermindert ist (134).

In Untersuchungen neueren Datums am Meerschweinchen konnte man eine Hemmung zellulärer Immunitätsmechanismen durch Aflatoxin nachweisen (95).

Nach langer Aufnahme niedriger Aflatoxinmengen kommt es zu Veränderungen in den einzelnen Serumproteinfraktionen. Bemerkenswert ist, daß die α , β -Globulinfraktion und die Albuminwerte erniedrigt sind, während die γ -Globulinfraktion normal oder sogar erhöht ist (3, 134). Die Angaben, durch welche Mechanismen Aflatoxin eine Immunsuppression auslösen kann, sind recht unterschiedlich. Diskutiert werden:

1. Behinderung der Proteinsynthese durch Hemmung der RNS-Polymerase (63).

In diesem Falle würde die Immunsuppression durch Aflatoxin auf einer Unterdrückung der Synthese spezifischer Antikörper beruhen (134).

2. Schädigung immunologisch aktiver Gewebe wie Thymus und Bursa fabricii (39, 134).

3. Aflatoxin bewirkt einen raschen und steilen Anstieg der Aktivität lysosomaler Enzyme (138).

Da Lysosomen und ihre hydrolytischen Enzyme an der extra- und intrazellulären Verdauung von Makromolekülen beteiligt sind, könnte die immunsuppressive Wirkung darauf beruhen, daß

Aflatoxin den lysosomalen Abbau von Immunglobulinen stimulieren kann (134).

4. Verhinderung des Antigen "processing" durch Hemmung der Phagozytose (76, 134).
5. Hemmung unspezifischer humoraler Resistenzmechanismen, beispielsweise der Interferonsynthese (97) oder des Komplementanstiegs (135).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind teilweise dadurch zu erklären, daß die immunsuppressive Wirkung des Aflatoxin von vielen Variablen abhängig ist, so von der Toxindosis, der Applikationsart und der Dauer der Behandlung (134), vom zeitlichen Verhältnis zwischen Antigenkontakt und Toxineinwirkung, von der Art des Antigens (96), von der Tierart und dem Alter des Tieres (96). Es ist beispielsweise erwiesen, daß Jungtiere eine erhöhte Empfindlichkeit für Aflatoxin aufweisen. Nicht zuletzt spielen auch die verschiedenen Versuchsanordnungen eine maßgebliche Rolle. Zusammenfassend ist zu sagen, daß eine verminderte Infektionsabwehr durch Aflatoxin sowohl auf einer Unterdrückung unspezifischer Resistenzmechanismen als auch auf einer Hemmung spezifischer zellulärer und/oder humoraler Immunfunktionen beruht.

Nur vereinzelte Arbeiten beschäftigen sich bisher mit der Frage, ob auch andere Mykotoxine immunsuppressiv wirken.

Rubratoxin konnte beim Meerschweinchen die Komplement-

aktivität unterdrücken (103). Mäuse, die vor ihrer Immunisierung mit Schafererythrozyten (SRBC) Stachybotryotoxin erhalten hatten, zeigten eine Abnahme der Hämagglutintiter und der Zahl der rosettenbildenden Zellen. Die Tuberkulinreaktion bei Meerschweinchen fiel nach Behandlung mit Stachybotryotoxin negativ aus (24).

Seit man in histopathologischen Untersuchungen an Tieren zeigen konnte, daß Fusarientoxine einen radiomimetischen Effekt auf sich aktiv teilende Zellen von Thymus, Lymphknoten, Milz und Knochenmark ausüben (141, 143), begann man, sich mit ihrer Wirkung auf die Immunantwort zu befassen.

Wahrscheinlich beruht der Effekt der Fusarientoxine auf biologische Systeme größtenteils auf einer Hemmung der Proteinsynthese (vermutlich der Initiationsphase der Proteinsynthese) (140, 142). Damit wäre auch eine Beeinflussung des immunologischen Systems erklärlich.

Die Ergebnisse über Untersuchungen von Fusarientoxinen auf ihre immunsuppressive Wirksamkeit sind noch sehr lückenhaft.

So stellte Stähelin et al. 1968 (154) fest, daß Diacetoxyscirpenol in subtoxischen Dosen die Bildung von Antikörpern gegen Schafererythrozyten hemmte.

Ueno et al. 1972 (141) bemerkte eine Abnahme der Größe von Milz, Thymus und Lymphknoten nach Aufnahme von T-2 Toxin bei der Maus.

Wyatt et al. 1975 (154) konnte eine Abnahme der Größe von Milz und Bursa fabricii durch T-2 Toxin beim Küken nachweisen.

Ohtsubo 1976 (89) beobachtete, daß das Fusarientoxin Fusarenon-X die Resistenz der Versuchstiere gegenüber mikrobiell bedingten Erkrankungen herabsetzte.

Nach Masuko et al. 1977 (71) soll T-2 Toxin keinen signifikanten Einfluß auf die antikörperbedingte Immunantwort haben, aber die zelluläre Immunreaktion gegen Schaferythrozyten bei der Maus stimulieren.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Versuchstiere

Für alle Versuche wurden NMRI-Mäuse weiblichen Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 20g bei Versuchsbeginn verwendet. Die Tiere wurden in Makrolonkäfigen gehalten. Die Fütterung erfolgte mittels Pellets (Altromin) und die Tränke bestand aus in Tropfflaschen abgefülltem Leitungswasser. Beides wurde ad libitum angeboten.

3.1.2. Fusarientoxine

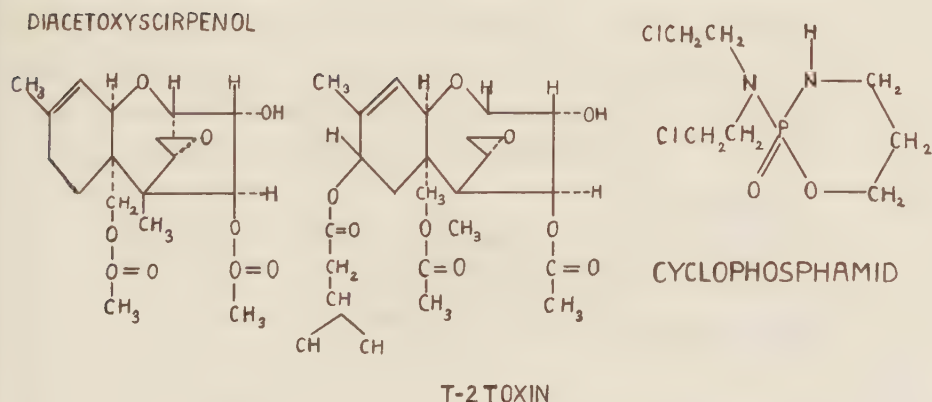
Als Fusarientoxine wurden die kristallinen Reinsubstanzen Diacetoxyscirpenol (P.O. Box 6570) und T-2 Toxin (P.O. Box 7581) der Fa. Makor Chemicals, Jerusalem, Israel verwendet.

Die Toxine wurden unter Erwärmung auf 40°C im Wasserbad und mit kräftigem Schütteln in aqua bidest. gelöst.

3.1.3. Chemisches Immunsuppressivum

Als Vergleichsubstanz diente das Cyclophosphamid (Endoxan) der Asta-Werke AG, 4800 Bielefeld 14. Verwendet wurde die handelsübliche Trockensubstanz zur Herstellung von Injektionslösungen.

Abb. 6 Chemische Struktur und LD₅₀-Werte
(bei der Maus nach einmaliger i. p. -Gabe)
der verwendeten Substanzen



LD ₅₀	Diacetoxyscirpenol:	23 mg/kg KG
LD ₅₀	T-2 Toxin:	5,2 mg/kg KG
LD ₅₀	Cyclophosphamid:	400 mg/kg KG

3.1.4. Vorversuch zur oralen Aufnahme von Diacetoxyscirpenol

3.1.4.1. Präparierung des Futters

Diacetoxyscirpenol wurde bei leichter Erwärmung im Wasserbad auf etwa 40°C in aqua dest. gelöst.

0,2ml der jeweiligen Toxinlösung wurden auf kleine Zwiebackstückchen aufgetropft und über Nacht getrocknet.

3.1.4.2. Fütterungsregime

Den Tieren wurde das Futter für 10 Stunden entzogen; Wasser stand ad libitum zur Verfügung.

Anschließend wurde den Mäusen der verschiedenen Toxingruppen einzeln 1 Stück des präparierten Zwiebacks angeboten. Die Kontrolltiere erhielten unbehandelte Zwiebackstückchen.

Nach Ablauf von 6 Stunden erhielten die Tiere das gewohnte pelletierte Fertigfutter.

Der Versuch dauerte 3 Tage.

3.1.4.3. Toxindosierung

I	3mg Diacetoxyscirpenol / kg KG / Tag
II	1,5mg Diacetoxyscirpenol / kg KG / Tag
III	0,5mg Diacetoxyscirpenol / kg KG / Tag

3.1.4.4. Auswertung

Das Verhalten der Tiere während der Aufnahme des Toxinzwiebacks wurde beobachtet. Nach 6 Stunden wurde die Zahl der aufgenommenen Toxinzwiebackstückchen festgestellt und mit der Kontrollgruppe verglichen.

3.1.5. Versuch zum Einfluß von Fusarientoxinen auf die Ausbildung einer humoralen Immunantwort nach einer Immunisierung der Maus mit Tetanustoxoid

3.1.5.1. Behandlung (Tab. 8)

Die Substanzen wurden in dem Zeitraum von Tag -4 bis einschließlich Tag +15 täglich intraperitoneal appliziert.

Die Dosis des Fusarientoxins Diacetoxyscirpenol betrug 3mg/kgKG/0,1ml aqua dest., die des T-2 Toxins 0,5mg/kgKG/0,1ml.

Die Vergleichsgruppe erhielt 30mg Cyclophosphamid /kgKG/0,1ml.

Den Kontrollen wurden täglich 0,1ml aqua dest. gegeben.

Tab. 8 Dosierung, Applikationsart und Behandlungsdauer der im Versuch zum Einfluß der Fusarientoxine auf die Ausbildung einer humoralen Immunantwort verwendeten Substanzen

SUBSTANZ	DOSIERUNG	APPLIKATION	BEHANDLUNGSDAUER
Diacetoxyscirpenol	3mg/kgKG/0, 1ml	intraperitoneal	Tag -4 bis einschl. Tag +15
T-2 Toxin	0, 5mg/kgKG/0, 1ml		
Cyclophosphamid	30 mg/kgKG/0, 1ml		
Aqua dest.	0, 1ml		

3.1.5.2. Immunisierung

Zur Immunisierung wurde ein Tetanus-Toxoidkonzentrat (Formol-Toxoid) der Fa. Behring-Werke AG, Marburg/Lahn verwendet. Es enthielt 1000 L.f.¹⁾ pro ml. Die Tiere wurden einmalig mit 2 L.f. Tetanustoxoid in 0,2 ml NaCl subkutan am Tag 0 immunisiert.

3.1.5.3. Antikörpertiterbestimmung mittels Indirekter Hämagglutination (IHA)

Serumgewinnung

Die Mäuse wurden zur Serumgewinnung betäubt und durch Durchtrennung der Jugularis mittels eines Scherenschlages entblutet. Um eine ausreichend große Serummenge für die IHA zu erhalten, wurden die Seren 10 gleich behandelter Mäuse zu einem Serumpool vereinigt und bei -20°C tiefgefroren. Je 10 Tiere einer Gruppe wurden am 5., 10., 15., 20. und 30. Tag entblutet.

¹⁾ L.f. = Limes flocculationis = Flockungseinheit. Diese entspricht derjenigen Toxinmenge, die von 1 I.E. Tetanus-Antitoxin neutralisiert wird.

Hammelerythrozyten

Das Hammelblut wurde in Alseverlösung (1,2 Teile Alsever + 1 Teil Hammelblut) aufgefangen und im Kühltank aufbewahrt. Vor Durchführung des Testes wurden die Hammelerythrozyten 3x mit PBS (phosphate buffered saline) (pH 7,2) gewaschen.

Behandlung der Seren

Die Seren wurden vor Durchführung der IHA im Wasserbad bei 56°C 30 Minuten inaktiviert und anschließend mit 1 Tropfen 50 %igen Hammelerythrozyten zu je 1ml Serum absorbiert und 2 Stunden bei 37°C unter Schütteln aufbewahrt.

Die Hammelerythrozyten wurden danach wieder abzentrifugiert.

Sensibilisierung der Hammelerythrozyten

1ml 10 %ige Hammelerythrozyten wurden mit 2ml Tetanustoxoid (Fa. Behring-Werke AG, Marburg/Lahn, 1000 L.f.) und 1ml 1 %igem Glutaraldehyd versetzt und 1 Stunde bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Anschließend wurden die sensibilisierten Hammelerythrozyten 2x mit PBS (pH 7,2) gewaschen.

Indirekte Hämagglutination

In Agglutinationsröhrchen wurde mit 0,3ml Serum eine Serumverdünnungsreihe in 2er Potenzen angelegt und

0,5 %ige sensibilisierte Hammelerythrozyten in gleichen Teilen dazugegeben.

Als Kontrollen wurde ein Immuserum (positive Serumkontrolle) und ein Mäusenormalserum (negative Serumkontrolle) parallel zu den übrigen Seren getestet.

Ferner wurden alle Seren mit nichtsensibilisierten Hammelerythrozyten (Serumkontrolle) und die verwendete PBS-Lösung mit sensibilisierten und mit nichtsensibilisierten Hammelerythrozyten auf unspezifische Reaktionen geprüft. Nach 2 Stunden Bebrütung bei 37°C im Brutschrank und anschließender 12-stündiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur erfolgte die Ablesung der Reaktion.

3.1.6. Versuche zur Beeinflussung der zellulären antibakteriellen Immunität durch Fusarientoxine

Modell: Listerienkeimclearance der Maus

3.1.6.1. Behandlung (Tab. 9)

Die jeweiligen Substanzen wurden täglich vom Tag -1 bis einschließlich Tag +6 intraperitoneal appliziert. Die Dosis für Diacetoxyscirpenol betrug 0,5mg/kgKG /0,1ml aqua dest, die für T-2 Toxin ebenfalls 0,5mg/kgKG/0,1ml aqua dest.

Die Vergleichsgruppe erhielt 35 mg Cyclophosphamid

Tab. 9

Dosierung, Applikationsart und Behandlungsdauer der
verwendeten Substanzen im Listerien-Keimclearance-Test
bei der Maus

SUBSTANZ	DOSIERUNG	APPLIKATION	BEHANDLUNGSDAUER
Diacetoxyscirpenol	0,5mg/kgKG/0,1ml		Tag -1 bis einschl. Tag +6
T-2 Toxin	0,5mg/kgKG/0,1ml	" "	" "
Cyclophosphamid	35mg /kgKG/0,1ml	" "	" "
Kontrollen (Aqua dest.)	0,1ml	" "	" "

/kgKG/0,1ml aqua dest.

Als Kontrollen wurden mit 0,1ml aqua dest.
behandelte Tiere verwendet.

3.1.6.2. Infektion

Als Antigen wurde ein aus dem hiesigen Institut stammender *Listeria monocytogenes* 4:b Stamm verwendet.

Der Keim wurde in Brain - Heart - Boullion angezüchtet und 12 Stunden bei 37°C bebrütet. Anschließend wurde die Keimsuspension 3x bei 3000 U/min zentrifugiert und mit PBS gewaschen. Der Bodensatz wurde mit PBS aufgeschwemmt und photometrisch (Beckmann (DB) Spectrophotometer) anhand einer Eichkurve auf eine Keimzahl von 5×10^3 Keimen eingestellt. Von dieser Bakteriensuspension erhielten die Tiere jeweils 0,2ml intravenös.

3.1.6.3. Quantitative Bestimmung der Keimzahlen in der Milz (Keimclearance)

Nach 2, 20, 48, 96 und 144 Stunden wurden je 4 Tieren einer Behandlungsgruppe die Milzen steril entnommen und in Handhomogenizern (Fa. TRI-R Instrumente, Rockville, New York) (Zusatz von 2ml PBS) homogenisiert. Von der Organsuspension wurde eine Verdünnungsreihe in 10er Potenzen angelegt. Von jeder

Verdünnungsstufe wurden 0,1ml auf Blutplatten ausgestrichen und 48 Stunden bei 37°C bebrütet.

Die Berechnung des Titers erfolgte nach der Formel:

Summe der Kolonien

Verdünnung x Plattenzahl + Verdünnung x Plattenzahl

Von den 4 Einzelwerten jeder Gruppe wurde der geometrische Mittelwert gebildet und als Punkt einer Erregervermehrungskurve verwendet.

3.1.7. Versuche über die Beeinflussung der Wirksamkeit
eines Pasteurellenimpfstoffes durch das Fusarien-
toxin Diacetoxyscirpenol

Modell: Mäuseschutzversuch

3.1.7.1. Behandlung

Die Tiere wurden in dem Zeitraum von Tag -2
bis einschließlich Tag +6 täglich behandelt.
Die Substanzen wurden mit der Schlundsonde appliziert.
Die Versuchsgruppe erhielt 0,5 mg Diacetoxyscirpe-
nol/kgKG/0,1ml aqua dest. Als Kontrolltiere standen
mit 0,1ml aqua dest. behandelte Tiere zur Verfügung.

3.1.7.2. Herstellung des Pasteurellenimpfstoffes

Pasteurella multocida - Impfstamm:

Zur Herstellung des Impfstoffes wurde ein lyophil-
sierter Pasteurella multocida 7:A Stamm des hiesi-
gen Institutes verwendet.

Züchtung von Pasteurella multocida:

Die notwendige Antigenmenge wurde in einem Fermen-
ter (Microferm Fermentor, New Brunswick) mit
Rührwerk und Bodenbelüftung gezüchtet.

Als Nährmedium diente ein Pasteurella-Nährmedium
nach Bain - Cameron. Das Medium wurde mit einer
18 Stunden alten Pasteurellen-Kultur beimpft und

20 Stunden bei 37°C unter Belüftung (1000 cc/min Luft) und ständigem Rühren (2000 R. P. M.) bebrütet. Anschließend wurde die Kultur 1 Stunde bei 2800U/min zentrifugiert. Der Bodensatz wurde als Ausgangsmaterial für das Antigen verwendet.

Inaktivierung der Pasteurellen mit Formalin:

Nachdem die Pasteurellensuspension auf einen Titer von 5×10^{10} Keimen eingestellt worden war, wurde sie mit 40 %igem Formalin zu einem Anteil von 0,3 % versetzt und 48 Stunden bei 37°C bebrütet.

3.1.7.3. Immunisierung

Am Tag 0 wurden die Tiere einmalig mit 0,2ml des Pasteurellenimpfstoffes subkutan geimpft.

(Impfstoffdosis : 10^9 Keime)

Von jeder Behandlungsgruppe waren die entsprechenden ungeimpften Kontrolltiere vorhanden.

3.1.7.4. Mäuseschutzversuch

Am 20. Tag nach der Immunisierung wurden die Impflinge und die ungeimpften Kontrolltiere mit verschiedenen Verdünnungsstufen von *Pasteurella multocida* 7:A belastet ($5,3 \times 10^8$ Keime/ml).

Von jeder Verdünnungsstufe wurden 6 Mäusen je eine Dosis von 0,2ml intraperitoneal gespritzt.

Die Mortalität bei den geimpften und den Kontrolltieren innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 10 Tagen diente als Grundlage für die Berechnung der Dosis letalis media LD_{50} nach Spearman-Kärber (17).

Der Unterschied zwischen den Logarithmen (Basis 10) der LD_{50} der Impflinge zu den ungeimpften Kontrolltieren der jeweiligen Behandlungsgruppen wurde als Schutzwert (logs protection) bezeichnet. Am Vergleich der einzelnen Schutzwerte wurde der Einfluß der verschiedenen Substanzen auf die Wirksamkeit des Impfstoffes dargestellt.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Orale Aufnahme von Diacetoxyscirpenol

Da Mykotoxine unter natürlichen Bedingungen hauptsächlich mit dem Futter vermittelt werden, sollte in einem Vorversuch erprobt werden, ob und bis zu welcher Dosierung Diacetoxyscirpenol von der Maus mit dem Futter aufgenommen wird. Es ist beobachtet worden, daß Tiere Fusarien-kontaminiertes Futter wegen lokaler Reizwirkung verweigern (123). Zum anderen sollten nach Möglichkeit Dosierungen berücksichtigt werden, die tatsächlich schon in Futtermitteln nachgewiesen wurden (120, 122, 20). Die unbehandelten Zwiebackstückchen wurden ausnahmslos von allen Mäusen innerhalb 1 Stunde gefressen.

Die Dosierungen von 3 mg und 1,5 mg Diacetoxyscirpenol/kg Körpergewicht sind von einem hohen Prozentsatz der Tiere nicht angenommen worden, wahrscheinlich lagen die Toxinkonzentrationen in den Toxinfutterstückchen zu hoch.

Eine Toxinmenge von 0,5 mg/kg Körpergewicht wurde, allerdings nur sehr zögernd, aufgenommen. Die Ergebnisse des Vorversuchs sind in der Tabelle 10 zusammengestellt.

Tab. 10 Orale Aufnahme von toxinkontaminierten
Zwiebackstückchen

SUBSTANZ	Dosis mg/kgKG	Zahl der aufgenom- menen Toxinzwieback- stückchen			Bemerkungen
		1. Tag	2. Tag	3. Tag	
Diacetoxyscirpenol	3	8/10	0/10	0/10	Am 1. Tag sehr zögernde Aufnahme
Diacetoxyscirpenol	1,5	9/10	4/10	3/10	zögernd
Diacetoxyscirpenol	0,5	10/10	10/10	9/10	zögernd, nach 5-6 Std.
Kontrollen	-	10/10	10/10	10/10	Aufnahme innerh. 1Std.

Insgesamt führte der Vorversuch zu dem Ergebnis, daß eine orale Gabe von Diacetoxyscirpenol über präparierte Zwiebackstückchen bei größeren Versuchsserien nicht durchführbar ist, denn auch für die tolerierte Toxinmenge wurde ein Zeitraum von 5 - 6 Stunden in Anspruch genommen, wobei erhebliche individuelle Variationen auftraten. Ein standardisiertes Versuchsmodell ließ sich hierbei nicht aufstellen.

In allen weiteren Versuchen sind deshalb die Fusarientoxine beziehungsweise die Kontrollsubstanzen entweder intraperitoneal oder mit der Schlundsonde appliziert worden.

3.2.2. Einfluß der Fusarientoxine auf die humorale
Immunantwort

Die Wirkung von Fusarientoxinen auf die Bildung humoraler Antikörper nach einer einmaligen Immunisierung mit Tetanustoxoid wurde an einem Serumpool von jeweils 10 Mäusen/Gruppe untersucht.

Bei den Tieren, die mit dem Fusarientoxin Diacetoxyscirpenol (3mg/kgKG) behandelt wurden, und denen, die Cyclophosphamid (30mg/kgKG) erhalten hatten, konnten für die gesamte Versuchsdauer keine Antikörper nachgewiesen werden. Beide Substanzen führten somit zu einer vollständigen Unterdrückung der humoralen Immunantwort.

Auffällig war, daß bei den Tieren beider Gruppen etwa nach 8 Tagen Haarausfall auftrat, der wahrscheinlich auf eine cytostatische Wirkung beider Substanzen zurückzuführen ist. Die mit Diacetoxyscirpenol behandelten Mäuse blieben zudem im Wachstum zurück.

Die Antikörpertiter der Mäuse, die T-2 Toxin (0,5mg/kgKG) erhalten hatten, waren gegenüber den Kontrolltieren an allen Untersuchungstagen leicht erhöht. T-2 Toxin scheint in dieser Dosierung einen stimulierenden Effekt auf die Antikörperbildung zu haben.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des Versuches.

Tab. 13 Bildung beziehungsweise Unterdrückung von
Antitoxinen bei der Maus nach Behandlung mit
Diacetoxyscirpenol, Cyclophosphamid, T-2 Toxin

SUBSTANZ	5. Tag ²	10. Tag ²	15. Tag ²	20. Tag ²	30. Tag ²
Diacetoxyscirpenol ¹	0	0	0	0	0
Cyclophosphamid ¹	0	0	0	0	0
T-2 Toxin ¹	0	1:16	1:128	1:256	1:1024
Kontrollen	0	1:8	1:64	1:64	1:256

Anmerkungen:

1 = siehe Material und Methoden

0 = keine Antitoxine nachweisbar

2 = Tage nach subkutaner Immunisierung
mit Tetanus-Toxoid

3.2.3. Einfluß von Fusarientoxinen auf Mechanismen der zellulären antibakteriellen Immunität -----

Die Listerieninfektion der Maus ist ein sehr geeignetes Modell zum Nachweis einer Unterdrückung zellulärer Immunreaktionen. Die Immunantwort setzt hier sehr rasch ein und läuft in relativ kurzer Zeit ab.

Der Listerieninfektion läuft eine Erregervermehrung parallel, die sich quantitativ erfassen läßt. Hierdurch ist die Möglichkeit gegeben, das Ausmaß der Abwehrvorgänge im infizierten Organismus einzuschätzen. Entsprechend werden auch stimulierende wie immunsuppressive Einflüsse erfaßbar.

Bei den unbehandelten Kontrolltieren nahm die Zahl der Listerien in der Milz nach intravenöser Infektion bis zur 48. Stunde logarithmisch zu. Die Keimzahlen stiegen von $1,4 \times 10^1$ Keimen nach 2 Stunden auf $1,8 \times 10^4$ Keime nach 48 Stunden an. Anschließend fielen sie als Zeichen einer intakten Immunantwort wieder langsam ab. Nach 96 Stunden betrug der Titer $1,9 \times 10^3$ Keime, nach 144 Stunden nur noch $1,2 \times 10^1$ Keime.

Die mit den verschiedenen Substanzen behandelten Mäusegruppen reagierten dagegen anders. Bis zur 48. Stunde nahm die Keimzahl bei allen Versuchsgruppen etwa in gleichem Maße zu. Im Gegensatz zu den Kontrollen fielen jedoch die Listerientiter nach 48 Stunden nicht kontinuierlich ab, sondern hielten sich entweder bis zur 96. Stunde etwa auf gleicher Höhe oder stiegen bedeutend an. Ent-

sprechend unterschieden sich auch die Keimzahliter nach 144 Stunden.

Bei den Tieren, die Diacetoxyscirpenol (0,5mg/kgKG/Tag) erhalten hatten, stiegen die Titer von $3,3 \times 10^1$ Keimen nach 2 Stunden auf $2,5 \times 10^4$ Keime nach 48 Stunden, und weiter auf $3,6 \times 10^6$ Keime nach 96 Stunden an, und fielen nur langsam auf $9,1 \times 10^4$ Keime nach 144 Stunden ab.

Die Erregervermehrungskurve der mit T-2 Toxin (0,5mg/kgKG/Tag) behandelten Mäuse stieg von 6×10^0 Keimen nach 2 Stunden auf $3,5 \times 10^4$ Keime nach 48 Stunden an. Die Keimzahl lag hiermit nach 48 Stunden höher, als die der Cyclophosphamidgruppe und der Kontrollgruppe. Bis zur 96. Stunde blieb die Keimzahl mit $3,0 \times 10^4$ Keimen fast auf gleicher Höhe, um dann bis zur 144. Stunde nur leicht auf $1,9 \times 10^3$ Keime abzusinken.

Die Kurve der cyclophosphamidbehandelten Tiere (35mg/kgKG/Tag) verlief bis zur 48. Stunde mit $1,2 \times 10^4$ Keimen etwa parallel der der Kontrollgruppe. Nach 96 Stunden fiel sie nur geringfügig auf $5,3 \times 10^3$ Keime ab, und stieg sogar nach 144 Stunden wieder auf $1,2 \times 10^4$ Keime.

Für den unbeeinflussten Ablauf einer Listerieninfektion ist eine Zunahme des Milzvolumens charakteristisch.

Bei den mit Diacetoxyscirpenol und Cyclophosphamid behandelten Mäusen fiel auf, daß das Milzvolumen im Ver-

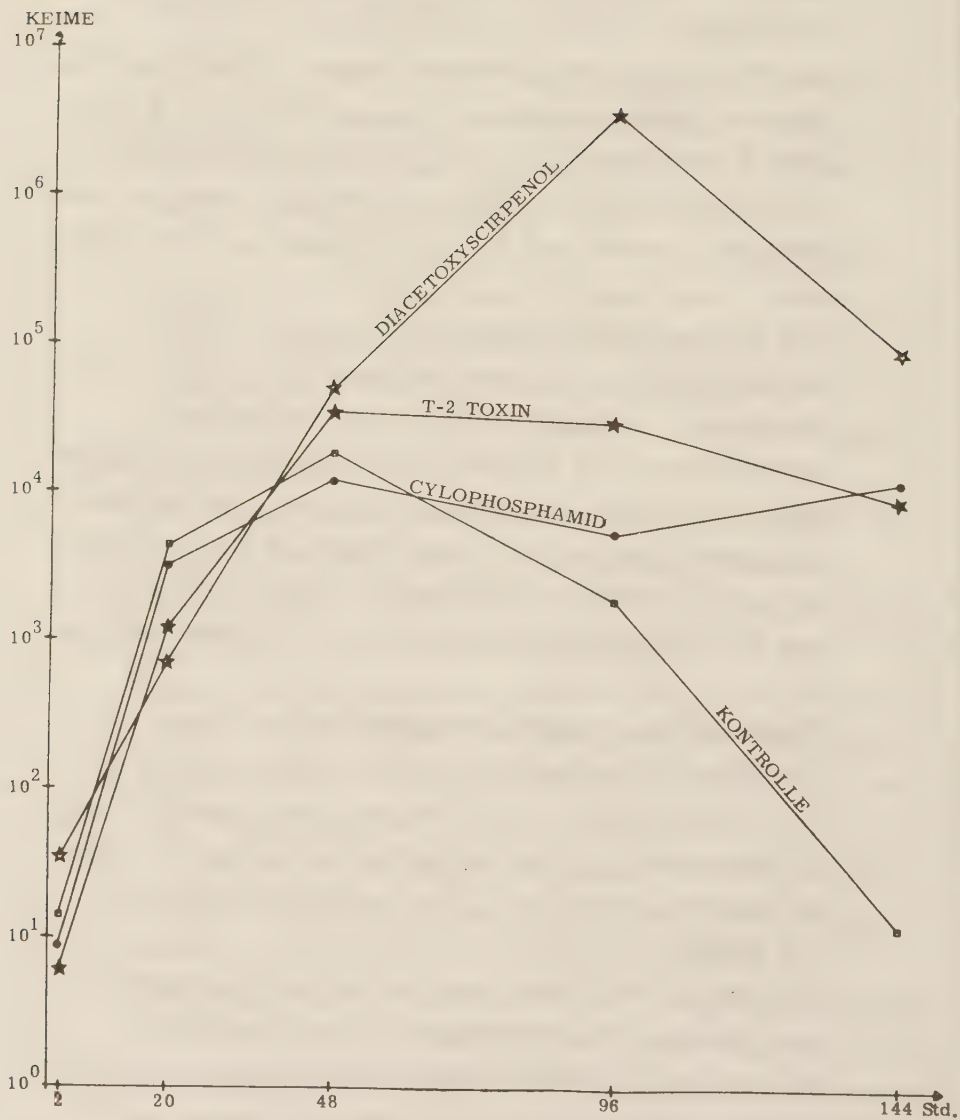


ABB., 7

Erregervermehrungskurven der Milz nach einer Infektion mit *Listeria monocytogenes*

gleich zu den Kontrolltieren nach 144 Stunden signifikant verringert war. Die Kontrolltiere hatten durchschnittlich ein Milzvolumen von 0,3 ml, die Tiere der Versuchsgruppen wiesen dagegen nur ein Milzvolumen von 0,1 ml auf. Zudem war die Milz der letzteren mit zahlreichen Granulomen durchsetzt.

Die Ergebnisse des Versuchs sind in der Abb. 7 dargestellt.

3.2.4. Beeinflussung der Wirksamkeit eines Pasteurellenimpfstoffes durch Diacetoxyscirpenol

Es ist bekannt, daß immunsuppressive Substanzen den Erfolg von Schutzimpfungen in Frage stellen können. Ob dies für das Fusarientoxin Diacetoxyscirpenol zutrifft, sollte anhand des Mäuseschutzversuches nach einer Immunisierung mit einem *Pasteurella multocida* 7:A - Impfstoff geprüft werden.

Der immunsuppressive Effekt von Diacetoxyscirpenol konnte in diesem Modell daraus ersehen werden, daß zum einen die zur Erreichung der Dosis letalis media notwendige Keimzahl bei den Toxin-behandelten Tieren bei 530.000 Keimen/ml lag, während bei den geimpften Kontrollen etwa 5.300.000 Keime/ml benötigt wurden. Zum anderen war der Schutzwert des Impfstoffes bei der Gruppe, die mit Diacetoxyscirpenol behandelt wurde, im Vergleich zu den Kontrolltieren erniedrigt.

Diacetoxyscirpenol setzt somit die Wirksamkeit des Pasteurellenimpfstoffes herab.

Bei den Toxin-behandelten Tieren wurden durch die Impfung um $4,7 \times 10^6$ Keime/ml weniger, als bei den unbehandelten Kontrolltieren neutralisiert.

Die Ergebnisse des Versuchs sind in der Tabelle 12 zusammengestellt.

SUBSTANZ	Belastungsdosis (10 ⁰ entspricht: 5,3x10 ⁸ Keime/ml)	Gestorbene /Tierzahl	Mortalität %	LD ₅₀	Standard- abweichung	Schutz- wert	tatsächlich durch den Impfstoff neutralisierte Erregermenge
geimpft							
Diacetoxyscirpenol	10 ⁰ 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁶	5/6 5/6 4/6 3/6 2/6	83,4 83,4 66,6 50 33,3	10 ^{3,0}	+ 0,5	2,96	5,3 x 10 ⁵ /ml
Diacetoxyscirpenol	10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	6/6 6/6 6/6 4/6 3/6	100 100 100 66,6 50	10 ^{5,96}	+ 0,37		
Aqua dest.	10 ⁰ 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	5/6 4/6 2/6 2/6 1/6	83,4 66,6 33,3 33,3 16,6	10 ^{1,83}	+ 0,43	3,67	5,3 x 10 ⁶ Keime
Aqua dest.	10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	6/6 6/6 6/6 6/6 0/6	100 100 100 100 0	10 ^{5,5}	+ 0		
ungeimpft							

Tab. 12 LD₅₀-Werte, Schutzwert des Pasteurellenimpfstoffes, durch die Impfstoffwirkung neutralisierte Erregermenge

4. DISKUSSION

Das Fusarientoxin Diacetoxyscirpenol hemmte in einer Dosierung von 3mg/kg KG ebenso wie Cyclophosphamid die Ausbildung einer humoralen Immunität. Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von Stähelin et al. 1968 überein (129).

Dagegen wurde durch T-2 Toxin (0,5mg/kg KG) die Antikörperbildung sogar geringgradig stimuliert. Wahrscheinlich ist dieser Effekt von der Menge des Toxins abhängig und beispielsweise mit der Wirkung von Röntgenstrahlen vergleichbar, die in niedriger Dosierung eine Stimulierung, in hohen Dosen aber zu einer Unterdrückung von Immunreaktionen führen (75). Andererseits scheint T-2 Toxin ganz allgemein die Antikörperbildung weniger als Diacetoxyscirpenol zu beeinflussen, denn T-2 Toxin zeigte auch in höheren Konzentrationen nach einer Immunisierung mit Schafererythrozyten nur eine geringe Wirkung auf die Bildung hämagglutinierender Antikörper (71).

Anhand der experimentellen Listerieninfektion der Maus ließ sich beweisen, daß Diacetoxyscirpenol (0,5mg/kg KG) und in geringerem Maße auch T-2 Toxin (0,5mg/kg KG) zelluläre Abwehrmechanismen hemmen. Durch eine Minderung der zellulären Infektabwehr kam es einerseits zu einem starken Anstieg der Listerienvermehrung und andererseits zu einer verlangsamten Ausscheidung der Erreger. *Listeria monocytogenes* hat die Eigenschaft, innerhalb von Phagozyten zu überlegen, daher ist hier der humorale Abwehrapparat wirkungs-

los. Die immunologische Abwehr einer Listerieninfektion entsteht durch eine Kooperation von Bakterienantigen-spezifischen T-Lymphozyten mit Makrophagen. Der T-Lymphozyt spielt dabei die Rolle des antigenerkennenden Faktors und stimuliert und koordiniert die Makrophagen. Die Makrophagen wirken unspezifisch, ihnen fällt die Aufgabe der Keimvernichtung zu (50). Welche der beiden Zellsysteme durch die Fusarientoxine in ihrer Funktion gehemmt werden, war anhand dieser Untersuchungen nicht zu klären. Cyclophosphamid hatte im Vergleich zu Diacetoxyscirpenol einen wesentlich schwächeren immunsuppressiven Effekt. Dies ist dadurch zu erklären, daß die verwendete Dosis von 35mg/kg KG verhältnismäßig niedrig war und Cyclophosphamid erst in hoher Dosierung zelluläre Immunvorgänge hemmt.

Diacetoxyscirpenol verminderte die Wirksamkeit eines Pasteurellenimpfstoffes. Es ist anzunehmen, daß auch hier zelluläre Abwehrmechanismen unterdrückt wurden.

Verschiedene molekularbiologische Vorgänge sind möglicherweise am Zustandekommen der immunsuppressiven Wirkung von Fusarientoxinen beteiligt. Eine Unterdrückung der Immunglobulinsynthese wäre beispielsweise mit der Hemmung des Zellstoffwechsels durch eine Störung der DNS und Proteinsynthese durch Fusarientoxine zu erklären (129, 141, 142, 140). Jede immunologische Beantwortung eines Antigens ist durch die aktive Proliferation, der für die Immunität verant-

wortlichen Zellen, gekennzeichnet. Eine Hemmung der Mitose durch Diacetoxyscirpenol wurde bereits in vitro nachgewiesen (129).

Schon längere Zeit wird vermutet, daß Fusarientoxine, wenn sie in entsprechender Menge aufgenommen werden, immunsuppressiv wirksam sein können. Stähelin et al. 1968 (129) beobachtete eine Hemmung der Antikörperbildung nach subtoxischen Gaben von Diacetoxyscirpenol.

Ohtsubo 1976 (89) stellte fest, daß das Fusarientoxin Fusarenon-X die Resistenz der Versuchstiere gegenüber mikrobiell bedingten Erkrankungen herabsetzte.

In der vorliegenden Arbeit konnte nun nachgewiesen werden, daß sowohl das Fusarientoxin Diacetoxyscirpenol, als auch T-2 Toxin in entsprechender Konzentration immunsuppressiv wirken können.

Die Wirkung der beiden Toxine ist jedoch verschieden.

T-2 Toxin scheint die humorale Immunität nur gering zu beeinflussen (71); in unserem Versuch hatte es sogar einen stimulierenden Effekt. Nach Masuko et al. 1977 (71) soll T-2 Toxin auch die zelluläre Immunreaktion (Schafer erythrozyten bei der Maus) aktivieren. Dieser Befund konnte durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden. In den von uns verwendeten Konzentrationen hatte T-2 Toxin genau den umgekehrten Effekt, das heißt es supprimierte die zelluläre Infektionsabwehr. Die Unterschiede sind wahrscheinlich von der Dosierung des Toxins abhängig. Unabhängig davon scheint aber T-2 Toxin kein besonders starkes Immunsuppressivum

zu sein.

Wesentlich anders verhielt sich Diacetoxyscirpenol. In entsprechender Dosierung unterdrückte es sowohl die humoralen, als auch die zellulären Abwehrmechanismen relativ stark.

Ein großer Teil der natürlich vorkommenden Fusarientoxine hat das gleiche chemische Grundgerüst und zählt zu den 12, 13 - Epoxy- Δ^9 - Trichothecene - derivaten (108).

Diese Fusarientoxine führen auch zu sehr ähnlichen klinischen und pathologischen Erscheinungen (123).

Interessant ist nun, daß sie sich in ihrer Wirkung auf das Immunsystem jedoch sehr unterscheiden. Aus diesem Grunde sollte man sich diesbezüglich sehr vor Verallgemeinerungen hüten. Eine Aussage über eine immunsuppressive Wirkung ist nur möglich, wenn jedes einzelne Fusarientoxin daraufhin untersucht wird.

Da von ein und derselben Schimmelpilzart gleichzeitig mehrere Toxine gebildet werden, muß ebenfalls geprüft werden, ob sich diese bei gleichzeitiger Aufnahme gegenseitig in ihrer Wirkung beeinflussen, das heißt synergistisch oder antagonistisch wirken.

T-2 Toxin und Diacetoxyscirpenol sind in natürlich kontaminierten Futtermitteln in Konzentrationen gefunden worden, die denen, wie sie in dieser Arbeit verwendet wurden, in

etwa entsprechen (120, 122, 20). Die immunsuppressive Wirkung dieser Toxine erhält damit einen realen Hintergrund. Für die Praxis sind nun, sieht man von den diesbezüglichen primären Mykotoxikosen ab, besonders die klinisch nicht direkt nachweisbaren Schädigungen der Infektabwehr wichtig. Sie können das Auftreten von Infektionskrankheiten begünstigen, milde Verlaufsformen in schwere Krankheiten konvertieren, klinisch inapparente Infektionen aktivieren und zum Beispiel auch die Wirksamkeit einer Schutzimpfung verschlechtern beziehungsweise ganz aufheben.

Es wird immer wieder beobachtet, daß ganze Tierbestände auf eine Schutzimpfung immunologisch schlecht oder nicht reagieren, oder daß plötzlich normalerweise klinisch inapparent verlaufende Infektionen gehäuft aktiviert werden. Gleiches gilt für das scheinbar "grundlose" Auftreten einer "Nichtmehransprechbarkeit" bestimmter Arzneimittel, für die Zunahme chronischer Krankheiten und von "Kümmern". In all diesen Fällen sollte man Futtermitteluntersuchungen auf Fusarientoxine mit in die Ursache-Wirkungs-Ermittlungen einbeziehen.

Da viele unserer Getreidearten und damit Futtermittel zum Beispiel Mais, Hafer, Weizen, Gerste und Roggen von Fusarientoxin-produzierenden Schimmelpilzen befallen werden (123), sind Reihenuntersuchungen über das Vorkommen dieser Mykotoxine in Futtermitteln und die Erarbeitung besserer analytischer Methoden, die routinemäßig eingesetzt

werden können, notwendig.

Man weiß, daß Vermehrung und Toxinbildung der Fusarien stark von Umweltbedingungen wie Feuchtigkeit, Temperatur, Licht, Wachstumsmedium und Belüftung abhängig sind. Daher könnten gründliche Untersuchungen über die Ökologie dieser Mykotoxine weitere Anhaltspunkte zu ihrer Bekämpfung liefern.

Eine Möglichkeit, der durch Fusarientoxine hervorgerufenen Infektabwehrschwäche zu begegnen, wäre, die medikamentelle Steigerung der nicht antigenspezifischen Abwehrmechanismen. Dabei bieten sich in erster Linie die Medikation mit immunregulativen Substanzen und die Prämunisierung beziehungsweise Paramunisierung an.

Bei ersteren handelt es sich um Stoffe, die unspezifisch in den Immunmechanismus eines Individuums fördernd oder hemmend eingreifen (Immunstimulantien, Mediatoren, Komplement und bestimmte Thymusfaktoren).

Prämunität, das heißt der Zustand einer kurzzeitig erhöhten, nicht antigenspezifischen Infektabwehr (gesteigerte Phagozytose, Stimulierung humoraler Resistenzfaktoren, Bildung und Freisetzung von Interferon etc.) kann künstlich durch bestimmte resistenzsteigernde Mittel, Interferoninducer, Lymphozytenstimulantien und spezielle biologische oder chemische Inducer erworben werden (75a).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Fusarientoxine Diacetoxyscirpenol und T-2 Toxin auf ihre immunsuppressive Wirksamkeit untersucht. Als Vergleichssubstanz diente das chemische Immunsuppressivum Cyclophosphamid.

Zum Nachweis einer Immunsuppression wurden folgende Modelle verwendet:

1. Bestimmung der Antikörpertiter nach einer Immunisierung der Maus mit Tetanustoxoid,
2. Keimclearancetest der Milz nach einer intravenösen Infektion der Maus mit *Listeria monocytogenes*,
3. Bestimmung des Schutzwertes eines Pasteurellenimpfstoffes im aktiven Mäuseschutzversuch.

Diacetoxyscirpenol und Cyclophosphamid unterdrückten in der verwendeten Dosierung die Ausbildung einer humoralen Immunantwort völlig. Durch T-2 Toxin (0,5mg/kg KG) wurde die Antikörperbildung im Vergleich zu den Kontrolltieren geringgradig stimuliert.

Diacetoxyscirpenol und in geringerem Maße auch T-2 Toxin und Cyclophosphamid hemmten die zelluläre antibakterielle Infektionsabwehr (erhöhte Vermehrung der Listerien in der Milz; verminderte Erregerausscheidung).

Die Wirksamkeit eines Pasteurellenimpfstoffes wurde durch Diacetoxyscirpenol verschlechtert (Schutzwert der Kontrollen: 3,67; Schutzwert der Toxin-behandelten Tiere: 2,96).

Dem Vorkommen von Fusariantoxinen in Futtermitteln muß mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Entsprechende Vorschläge werden diskutiert.

SUMMARY

The immunosuppressive activity of the fusarial toxins diacetoxyscirpenol and T-2 toxin was studied in comparison with the chemical immunosuppressive agent cyclophosphamide.

The following models were used to demonstrate immunosuppression:

1. Measurement of the antibody titre after immunisation of mice with tetanus toxoid.
2. Bacterial clearance test in the mouse spleen after intravenous infection with *Listeria monocytogenes*.
3. Determination of the protective value of a *pasteurella* vaccine in active protection experiments in mice.

Diacetoxyscirpenol and cyclophosphamide completely suppressed the humoral immune response in the dosage used. T-2 toxin (0,5 mg/kg body weight) slightly stimulated antibody formation in comparison with the control animals.

Diacetoxyscirpenol as well as, but in a lower degree T-2 toxin and cyclophosphamide suppressed the cellular antibacterial defence mechanisms (increased multiplication of *Listeria* in the spleen, reduced clearance of organisms).

Diacetoxyscirpenol reduced the effectiveness of a pasteurella vaccine (protection index 3.67 for the controls and 2.96 for the toxin-treated animals).

More attention must be paid to the occurrence of fusarial toxins in animal foodstuffs. Appropriate suggestions are discussed.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Allwood, G. G.,
Asherson, G. L. Depression of delayed hypersensitivity by pretreatment with Freund-type adjuvants. III. Depressed arrival of lymphoid cells at recently immunized lymph nodes in mice pretreated with adjuvants.
Clin. exp. Immunol. 11, 579, 1972
- (2) Ambrose, C. T. Inhibition of the secondary antibody response in vitro by Salicylate and Gentisate
J. exp. Med. 124, 461, 1966
- (3) Annau, E.,
Corner, A. H.,
Magwood, S. E.,
Jericho, K. Electrophoretic and chemical studies on sera of swine following the feeding of toxic groundnut meal.
Canad. J. Comp. Med. Vet. Sci. 28, 264, 1964
- (4) Argyris, B. F.,
Plotkin, D. H. Effect of antimakrophage serum on antibody production and phagocytosis in mice.
J. Immunol. 103, 372, 1970
- (5) Asakawa, S. Effect of lymphocytosis-promoting factor of Bordetella pertussis on antibody production in mice.
Jap. J. Med. Sci. Biol. 22, 23, 1969
- (6) Berenbaum, M. C. Is azathioprine a better immuno-suppressive than 6-mercaptopurine?
Clin. exp. Immunol. 8, 1, 1971
- (7) Berenbaum, M. C. Immunosuppressive agents
Br. med. Bull. 21, 140, 1965
- (8) Berenbaum, M. C.,
Fluck, P. A.,
Hurst, N. P. Depression of lymphocyte responses after surgical trauma
Br. J. exp. Path. 54, 597, 1973
- (9) Bertino, J. R.,
Hillcoat, B. C.,
Johns, D. G. Folate antagonists: some biochemical considerations
Fed. Proc. 26, 893, 1967

- (10) Bluestein, H. G.,
Green, I. Croton oil induced suppression of the
immune response of guinea pig .
Nature 228, 871, 1970
- (11) Braun, W. Neuere Erkenntnisse zu den Mykotoxi-
kosen
Dtsch. Ges.wesen 23, 2305, 1973
- (12) Brehm, G.,
Pulvermacher, H. Über die Bedeutung des sogenannten
Antilymphozytenserums
Hautarzt 21, 202, 1970
- (13) Brown, J. M. M.,
Abrams, L. Biochemical studies on aflatoxicosis.
Onderstepoort J. Vet. Res. 32, 119, 1964
- (14) Bruce, D. L. Effect of halothane anesthesia on experi-
mental Salmonella peritonitis in mice.
J. surg. Res. 7, 180, 1967
- (15) Burnet, F. M. The concept of immunological
surveillance
Prog. exp. Tumor Res. 13, 1, 1970
- (16) Carpenter, C. B.,
Milton, J. D.,
Mowbray, J. F.
Butterworth, A. E. Immunosuppressive properties of a
ribonuclease-containing fraction from
bacterial cultures
Immunology 23, 171, 1972
- (17) Cavalli-Sforza, L. Biometrie
Grundzüge biologisch-medizinischer
Statistik
Gustav-Fischer Verlag Stuttgart 1974
- (18) Chedid, L.,
Audibert, F. Chemically defined bacterial products
with immunopotentiating activity.
J. infect. Dis. 136, 246, 1977
- (19) Chisari, F. V.,
Northrup, R. S.,
Chen, L. C. The modulatory effect of cholera
enterotoxin, on the immune response.
J. Immunol. 113, 729, 1974
- (20) Christensen, C. M.,
Mirocha, C. J.,
Meronuck, R. A. Molds, mycotoxins, and mycotoxicoses
Misc. Rep. agric. Exp. Stn Univ. Minn.
142, 1, 1977
- (21) Clagett, J. A.,
Engelhard, W. E. Immunsuppressive activity of the 3a-1
fraction of Papain. J. Bact. 93, 1493, 1967

- (22) Clinton, B.A.,
Stauber, L.A.,
Palczuk, N.C. *Leishmania donovani*: antibody response
to chicken ovalbumin by infected golden
hamsters.
Exp. Parasitol. 25, 171, 1969
- (23) Crandall, C.A.,
Crandall, R.B. *Ascaris suum*: immunosuppression in
mice during acute infection.
Exp. Parasitol. 40, 363, 1976
- (24) Danko, G.,
Krasznai, G. Effect of *Stachybotrys alternans* toxin on
the immune response
Magyar Allatorvosok Lapja 31, 233, 1976
- (25) Denmam, A.M. Antilymphocytic antibody and autoimmune
disease: a review.
Clin. exp. Immunol. 5, 217, 1969
- (26) Dold, U.,
Schmidt, C.G. Zytostatisch wirksame Antibiotika
Internist 12, 136, 1971
- (27) Dougherty, T.F.,
White, A. Functional alterations in lymphoid tissue
induced by adrenal cortical secretion.
Amer. J. Anat. 77, 81, 1945
- (28) Emmerling, P.,
Finger, H.,
Eisele, L. Hemmung der sekundären 7s-Antikörper-
bildung durch Antikörper - induzierte
Unterdrückung der immunologischen
Primärreaktion.
Z. med. Mikrobiol. Immunol. 156, 70, 1970
- (29) Faubert, G.,
Tanner, C.E. *Trichinella spiralis*: inhibition of sheep
hemagglutinins in mice.
Exp. Parasitol. 30, 120, 1971
- (30) Finger, H.,
Fresenius, H.,
Angerer, M. Bacterial endotoxins as immunosuppres-
sive agents.
Experientia 27, 456, 1971
- (31) Floersheim, G.L. Suppression of cellular immunity in vivo
by Rifampycin
Experientia 29, 1545, 1973
- (32) Floersheim, G.L.,
Hopff, W.H.,
Gasser, M.,
Bucher, K. Impairment of cell-mediated immune
response by *Pseudomonas aeruginosa*.
Clin. exp. Immunol. 9, 241, 1971

- (33) Friedman, S. B.,
Glasgow, L. A. Psychological factors and resistance to
infectious disease.
Ped. Clin. N. Amer. 13, 315, 1966
- (34) Galikeev, Kh. L.,
Raipov, O. R.,
Manyasheva, R. A. Effect of aflatoxin on dynamics of anti-
body formation.
Byull. eksp. Biol. Med. 65, 88, 1968
- (35) Gaumer, H. R.,
Schwab, J. H. Differential susceptibility of mouse
lymphocytes to an immunosuppressant
from group A streptococci.
Cell. Immunol. 4, 394, 1972
- (36) Germuth, F. G.,
Ottinger, B. Effects of 17-hydroxy-11-dehydrocorti-
costerone (compound E) and of ACTH on
arthus reaction and antibody formation
in the rabbit.
Proc. Soc. exp. Biol. 74, 815, 1950
- (37) Ghilchik, M. W.,
Morris, A. S.,
Reeves, D. S. Immunosuppressive powers of the
antibacterial agent trimethoprim.
Nature 227, 393, 1970
- (38) Glasgow, A. H.,
Nimberg, R. B.,
Menzoian, J. O.,
Saporoschetz, I.,
Cooperband, S. R.,
Schmid, K.,
Mannick, J. A. Association of anergy with an immuno-
peptide fraction in the serum of patients
with cancer.
New Engl. J. Med. 291, 1263, 1974
- (39) Glick, B. Antibody and gland studies in cortisone
and ACTH-injected birds.
J. Immunol. 98, 1076, 1967
- (40) Godal, T.,
Myklestad, B.,
Samuel, D. R.,
Myrvang, B. Characterization of the cellular immune
defect in lepromatous leprosy: a specific
lack of circulating Mycobacterium leprae-
reactive lymphocytes.
Clin. exp. Immunol. 9, 821, 1971
- (41) Göing, H.,
Kaiser, P.,
Kaiser, P. J. Versuche zur Beeinflussung des immuno-
logischen Gedächtnisses
Europ. J. Immunol. 2, 174, 1972

- (42) Goetz, O. Virusinfektionen unter immunsuppressiver Therapie
Münch. med. Wschr. 118, 541, 1976
- (43) Good, R. A. The cancer-immunity "interface"
Hosp. Pract. 5, 9, 1970
- (44) Greiling, H. Biochemische Untersuchungen zur Wirkungsweise immunsuppressiver Substanzen.
Verh. Dtsch. Gesell. Rheumatol. 1, 369, 1969
- (45) Gross, R. Kurze Einführung in einige aktuelle Fragen der Immunsuppression und der Immunstimulation.
Internist 16, 449, 1975
- (46) Grove, D. I.,
Warren, K. S. Effects on murine trichinosis of niridazole, a suppressant of cellular but not humorale immunological responses.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology 70, 449, 1976
- (47) Gudat, F.,
Keller, B.,
Faes, R. Elektronenmikroskopische, zytologische und serologische Untersuchungen über den Einfluß von Endoxan auf Primär- und Sekundärantwort der Maus gegen Schaferythrozyten.
Schweiz. med. Wschr. 104, 262, 1974
- (48) Gudson, J. P.,
Cohen, Jr. C. Effect of thalidomide on the antibody response.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 100, 952, 1966
- (49) Guettner, J.,
Heinecke, H.,
Kuechler, W.,
Werner, W. Immunosuppressive effects of barbituric acidderivates
II. Effect of 1, 3-bis(piperidinomethyl)-5-ethyl- 5-phenyl-barbituric acid on humoral and cell-mediated immunity in mice.
Chemotherapy 19, 305, 1973
- (50) Hahn, H. Zelluläre antibakterielle Immunität
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 227, 184, 1974

- (51) Hamilton, P. B., Harris, J. R. Interaction of aflatoxicosis with *Candida albicans* infections and other stresses in chickens.
Poult. Sci. 50, 906, 1971
- (52) Hanna, E. E., Watson, D. W. Host-parasite relationships among group A streptococci. VI. Suppression of antibody response by streptococcal pyrogenic exotoxin.
J. Bact. 95, 14, 1968
- (53) Haustein, U. -F. Theoretische Grundlagen der Immunsuppression bei Autoimmunkrankheiten.
Derm. Mschr. 158, 547, 1972
- (54) Hersh, E. M. L-glytaminase: suppression of lymphocyte surface and blastogenesis
Science 172, 736, 1971
- (55) Hersh, E. M., Whitecar, J. P., Mc Credie, K. B. Chemotherapy, immunocompetence, immunosuppression and prognosis in acute leukemia.
New Engl. J. Med. 285, 1211, 1971
- (56) Hopff, W. H., Floersheim, G. L., Bucher, K. Alteration der Tuberkulinreaktion durch mikrobielle Polysaccharide.
Helv. physiol. pharmac. Acta 25, 1, 1967
- (57) Hoppe, I. Grundprinzipien der Therapie in: Vorlaender, K. -O. Praxis der Immunologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 528, 1976
- (58) Howard, J. G. Biological effects of the adjuvant *Corynebacterium parvum*. IV. Adjuvant and inhibitory activities on B lymphocytes.
Cell. Immunol. 7, 290, 1973
- (59) Jäger, L. Klinische Immunologie und Allergologie Teil I
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 234, 1976
- (60) Jayawardena, A. N., Waksman, B. H. Suppressor cells in experimental trypanosomiasis.
Nature 265, 539, 1977

- (61) Kilburn, D.G.,
Smith, J.B.,
Gorczyński, R.M. Nonspecific suppression of T-lymphocyte
responses in mice carrying progressively
growing tumors.
Europ. J. Immunol. 4, 784, 1974
- (62) Kirpatovskii, I.D.,
Stanislavski, E.S. Immunosuppressive effect of cell-free
extracts from *Escherichia coli*
Transplant. Proc. 3, 831, 1971
- (63) Lafarge, C.,
Frayssinet, C. The reversibility of inhibition of RNA
and DNA synthesis induced by aflatoxin
in rat liver. A tentative explanation
for carcinogenic mechanism.
Int. J. Cancer 6, 74, 1970
- (64) Laux, D.C.,
Klesius, P.H.,
Jeter, W.S. Suppressive effects of caffeine on the
immune response of the mouse to sheep
erythrocytes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 144, 633, 1973
- (65) Lederer, E.,
Adam, A.,
Ciorbaru, R.,
Petit, J.F.,
Wietzerbin, J. Cell walls of *Mycobacteria* and related
organisms: chemistry and immunostimu-
lant properties.
Mol. Cell. Biochem. 7, 87, 1975
- (66) Leistner, L. Bedeutung, Nachweis und Dekontamina-
tion von Mykotoxinen
Wehrmed. Mschr. 2, 4, 1977
- (67) Liška, M.,
Hatala, M. Verringerte Infektionsresistenz bei der
Immunosuppression und ihre Beein-
flussung durch vorhergehende Immuni-
sierung.
Z. Immun.-Forsch. 135, 278, 1968
- (68) van Loghem, J.J.,
Eijssvoogel, V.P.,
van der Hart, M.,
van der Wal, R.J. Immunosuppression by heterologous anti-
bodies. In:
Internat. Convocation on Immunology,
Buffalo, New York 1968
S. Karger, Basel - New York, 102, 1969
- (69) Makinodan, I.,
Santos, G.W.,
Quinn, R.P. Immunosuppressive drugs
Pharmacol. Rev. 22, 189, 1970

- (70) Mansfield, J.M., Suppression of cell-mediated immunity
Wallace, J.H. in experimental african trypanosomiasis.
Infect. Immun. 10, 335, 1974
- (71) Masuko, H., The enhancing effect of T-2Toxin on
Ueno, Y., delayed hypersensitivity in mice.
Otokawa, M., Jap. J. Med. Sci. Biol. 30, 159, 1977
Yaginuma, K.
- (72) May, J., Studies on heat stress in the calf.
Manoiu, J., Zbl.f.Vet.med. 24A, 153, 1977
Donta, C.,
Moldovan, S.,
Pop, P.,
Aciocirlanoaie, V.
- (73) Mayr, A. Neue Schwerpunkte in der Infektionsmedizin
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 163, 81, 1976
- (74) Mayr, A., Beziehungen zwischen Ringzonenphänomen
Wittmann G. und Interferon.
Zbl. Bakt. I. Orig. 195, 227, 1964
- (75) Mayr, A., Strahlenbelastung und Infektabwehr
Buschmann, H. FBWM 75-2
Gutachten BMV g In San I 1
Forschungsbericht aus der Wehrmedizin
Herausgeber: DOKZENT Bw
- (75a) Mayr, A., Neue Schwerpunkte bei der Bekämpfung
Sailer J. von Infektionskrankheiten
Wehrmed. Mschr. 7, 198, 1977
- (76) Michael, G.Y., Impairment of the reticuloendothelial
Thaxton, J.P., systems of chickens during aflatoxicosis.
Hamilton, P.B. Poult. Sci. 52, 1206, 1973
- (77) Miescher, P.A., Immunosuppressive Therapie
Gerebtzoff, A., Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk.
Lambert, P.H. 34, 1, 1974
- (78) Milleck, J. Regulationsfaktoren der Immunreaktion
Dtsch. Ges. wesen 26, 422, 1971
- (79) Miller, J.F.A.P. Significance of cellular interaction in
the immune response,
J. Allergy clin. Immunol. 55, 1, 1974

- (80) Miller, G. A., Jackson, R. A. The effect of *Streptococcus pyogenes* teichoic acid on the immune response of mice.
J. Immunol. 110, 148, 1973
- (81) Miller, J. F. A. P., Sprent, J. Cell to cell interaction in the immune response VI. Contribution of thymus derived cells and antibody-forming cell precursors to immunological memory.
J. exp. Med. 134, 66, 1971
- (82) Müller, U. St., Wirth, W., Oschinsky, A. M., Oschinsky, G. M. Veränderungen der Immunreaktion durch körperliche Belastung.
Med. Welt 24, 1612, 1973
- (83) Müller-Ruchtholtz, W. Beeinflussung immunologischer Reaktivität durch sogenannte Immunsuppressiva
Mschr. Kinderheilk. 120, 206, 1972
- (84) Nakashima, I., Kobayashi, T., Kato, N. Alterations in the antibody response to bovine serum albumin by capsular polysaccharide of *Klebsiella pneumoniae*.
J. Immunol. 107, 1112, 1971
- (85) Neidhardt, M. Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie
Mschr. Kinderheilk. 120, 210, 1972
- (86) Neumann, U., Lüders, H., Katela, E. F., Knapp, M., Schaake, R., Siegmann, O. Immunosuppression following Gumboro disease virus infection - a field study.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 84, 149, 1977
- (87) Nicol, T., Bilbey, D. L. J. The effect of various steroids on the phagocytic activity of the reticuloendothelial system. In: Reticuloendothelial structure and function Ronald Press, New York, 301, 1960
- (88) Notkins, A. L., Mergenhagen, S. E., Howard, R. S. Effect of virus infections on the function of the immune system.
Ann. Rev. Microbiol. 24, 525, 1970

- (89) Ohtsubo, K. Referat: Chronic effects of trichothecene toxins anlässlich:
Mykotoxin - Symposium "Conference on mycotoxicoses in human and animal health"
University of Maryland USA, 4. -8. 10. 76
- (90) Paul, S.D., Athanassiades, T.J., Speirs, R.S. The immunosuppressive effect of Dactinomycin on experimentally induced granulomas - a quantitative study.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 143, 222, 1973
- (91) Pelley, R.P., Pelley, R.J., Stavitsky, A.B. Niridazole, a potent long-acting suppressant of cellular hypersensitivity
III. Minimal suppression of antibody response.
J. Immunol. 115, 1477, 1977
- (92) Pier, A.C. Effects of aflatoxin on immunity
J. Am. vet. med. Ass. 163, 1268, 1973
- (93) Pier, A.C. Overview of the mycotoxicoses of domestic animals
J. Am. vet. med. Ass. . 163, 1259, 1973
- (94) Pier, A.C. Referat: Mycotoxins as a veterinary problem, Anlässlich:
Mykotoxin - Symposium "Conference on mycotoxins in human and animal health"
University of Maryland, USA, 4. -8. 10. 76
- (95) Pier, A.C., Fichtner, R.E., Cysewski, S.J. Referat: Effects of aflatoxin on the cellular immune-system.
III. Int. JUPAC-Symposium, Paris, 1976
- (96) Pier, A.C., Heddlestone, K.L. The effect of aflatoxin on immunity in turkeys. I. Impairment of actively acquired resistance to bacterial challenge.
Avian Dis. 14, 797, 1970
- (97) Pier, A.C., Heddlestone, K.L., Boney, W.A., Lukert, P.D. The effect of aflatoxin on immunity
Proc. XIX. Congreso Mundial de Medicina Veterinaria Zootecnia, 1, 216, 1971

- (98) Pier, A. C.,
Heddleston, K. L.,
Cysewski, S. J.,
Patreson, J. M. Effect of aflatoxin on immunity in turkeys.
II. Reversal of impaired resistance to
bacterial infection by passive transfer
of plasma.
Avian Dis. 16, 381, 1972
- (99) von Pirquet, C. E. Das Verhalten der kutanen Tuberkulin-
reaktion während der Masern.
Dtsch. med. Wschr. 34, 1297, 1908
- (100) Pisciotto, A. S.,
De Prey, C. Inhibition of mitosis by chloramphenicol
in phytohemagglutinin stimulated
lymphocytes.
Blood 30, 457, 1967
- (101) Reis, H. E. Die Bedeutung der Immunsuppression
für die Entstehung und das Wachstum
maligner Geschwülste.
Dtsch. med. Wschr. 96, 170, 1971
- (102) Richard, J. L.,
Pier, A. C.,
Cysewski, S. J. Effect of aflatoxin on aspergillosis in
turkey poults.
Avian Dis. 17, 111, 1973
- (103) Richard, J. L.,
Thurston, J. R.,
Graham, C. K. Changes in complement activity, serum
proteins, and prothrombin time in guinea
pigs fed rubratoxin alone or in combina-
tion with aflatoxin.
Am. J. Vet. Res. 35, 957, 1974
- (104) Ricken, K. -H. Immunsuppression durch L-Asparaginase
Therapiewoche 47, 7185, 1975
- (105) Ricken, D.
Schumacher, K. Medikamentöse Immunsuppression
1. Arbeitstagung Bad Tölz, Oktober 1970
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971
- (106) Roitt, I. M. Immunologie
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag,
Darmstadt 1977
- (107) Rowinski, W. A.,
Hager, E. B. Immunosuppressive effect of epsilon-
amino caproic acid (EACA)
J. Surg. Res. 6, 58, 1966

- (108) Saito, M.,
Ohtsubo, K. Trichothecene toxins of *Fusarium*
species in:
Purchase, I. F. H.
Mycotoxins
Elsevier Scientific Publishing Company,
263, 1974
- (109) Samuelson, J. S.,
Kraft, S. C.,
Farr, R. S. The contrasting immunosuppressant
effects of acriflavin and dietary
restriction
J. Immunol. 95, 1013, 1965
- (110) Sarles, H. E.,
Thomas, F. D.,
Remmers, A. R.,
Canales, C. O.,
Smith, C. O.,
Beathard, G. A. A review of the actions and effects of
immunosuppressive drugs.
Texas Rep. Biol. Med. 27, 327, 1969
- (111) Schaller, M. Experimentelle Untersuchungen über die
Entwicklung des Immunschutzes nach lo-
kaler und parenteraler Immunisierung
mit Tetanus-Toxoid bei strahlenbelaste-
ten Tieren.
Vet. med. Diss. München, 1976
- (112) Scheiffarth, F. Die Therapie mit immunsuppressiven
Substanzen
Med. Welt 21, 1036, 1970
- (113) Scheiffarth, F. Immunosuppressive Therapie und ihre
Nebenwirkungen
Med. Klin. 66, 1183, 1971
- (114) Schenck, J. R.,
Hargie, M. P.,
Brown, M. S.,
Ebert, D. S.,
Yoo, A. L.,
Mc Intyree, F. C. The enhancement of antibody formation
by *Escherichia coli* lipopolysaccharide
and detoxified derivative.
J. Immunol. 102, 1411, 1969
- (115) Schmidt, C. G. Alkylierende Zytostatika
Internist 12, 119, 1971

- (116) Schumacher, K., Immunsuppressive Behandlung mit
Ricken, D. Cytostatika
Internist 12, 142, 1971
- (117) Schwab, J. H. Suppression of the immune response
by microorganisms
Bact. Rev. 39, 121, 1975
- (118) Shreeve, B. J., Mycotoxicosis
Patterson, D. S. P. Vet. Rec. 11, 279, 1975
- (119) Siefert, G., Immunsuppressive Wirkung gebräuch-
May, D. J., licher Antibiotika
Guenther, B. Arzneim. Forsch. 21, 2109, 1971
- (120) Siegfried, R. Fusarien-Toxine
Naturwissenschaften 64, 274, 1977
- (121) Siller, W. G., The histopathology of enterohepatic
Ostler, D. C. syndrome of turkey poults.
Vet. Rec. 73, 134, 1961
- (122) Smalley, E. B. T-2 Toxin
J. Am. vet. med. Ass. 163, 1278, 1973
- (123) Smalley, E. B., Toxic Trichothecenes in:
Strong, F. M. Purchase, I. F. H.
Mycotoxins
Elsevier Scientific Publishing Company,
199, 1974
- (124) Smith, J. W., Relationship of aflatoxicoses to Salmo-
Prince, W. R., nella gallinarum infections of chickens.
Hamilton, P. B. Appl. Microbiol. 18, 946, 1969
- (125) Smolin, G., Suppression of the corneal
Keates, R. H. hypersensitivity reaction
Amer. J. Ophthalmol. 63, 339, 1967
- (126) Solomon, G. F. Stress and antibody response in rats.
Int. Arch. Allergy 35, 97, 1969
- (127) Spencer, J. C., Nonspecific protection of mice against
Gonguly, R., influenza virus infection by local or
Waldmann, R. H. systemic immunization with Bacille
Calmette-Guérin.
J. infect. Dis. 136, 171, 1977

- (128) Stacher, A.,
Lutz, D. In-vitro-Untersuchungen zur immun-suppressiven Wirkung von Bleomycin und Adriamycin.
Wien. klin. Wschr. 86, 124, 1974
- (129) Stähelin, H.,
Kalberer-Rüsch, M.E.,
Signer, E.,
Lazáry, S. Über einige biologische Wirkungen des Cytostatikum Diacetoxyscirpenol
Arzneimittelforsch. 18, 989, 1968
- (130) Stjernswärd, J. Immunosuppression by carcinogens
Antibiot. et Chemother. 15, 213, 1969
- (131) Strickland, G. T.,
Voller, A.,
Pettit, L. E.,
Fleck, D. G. Immundepression associated with concomitant Toxoplasma and malarial infections in mice.
J. infect. Dis. 126, 54, 1972
- (132) Strom T. B.,
Bear, R. A.,
Carpenter, C. B. Insulin-induced augmentation of lymphocyte-mediated cytotoxicity.
Science 187, 1206, 1975
- (133) Subba Rao, D. S. V.,
Glick, B. Pesticide effects on the immune response and metabolic activity of chicken lymphocytes.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 154, 27, 1977
- (134) Thaxton, J. P.,
Tung, H. T.,
Hamilton, P. B. Immunosuppression in chickens by aflatoxin.
Poultry Science 53, 721, 1974
- (135) Thurston, J. R.,
Richard, J. L.,
Cysewski, S. J.,
Pier, A. C.,
Graham, C. K. Effect of aflatoxin on complement activity in guinea pigs.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 138, 300, 1972
- (136) Toivanen, P. Effects of estrogens on the humoral antibody response in guinea pigs.
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 45, 152, 1967
- (137) Tripathy, S. P.,
Mackaness, G. B. The effect of cytotoxic agents on the primary immune response to *Listeria monocytogenes*
J. exp. Med. 130, 1, 1969

- (138) Tung, H. T.,
Donaldson, W. E.,
Hamilton, P. B. Effect of aflatoxin on some marker
enzymes of lysosomes.
Biochim. biophys. Acta 28, 435, 1970
- (139) Turk, J. L. Studies on the mechanism of action of
methotrexate and cyclophosphamid on
contact sensitivity in the guinea pig.
Int. Arch. Allergy 24, 191, 1964
- (140) Ueno, Y.,
Hosoya, M.,
Ishikawa, Y. Inhibitory effect of mycotoxins on the
protein synthesis in rabbit reticulocytes.
J. Biochem. 66, 419, 1969
- (141) Ueno, Y.,
Ishii, K.,
Sakai, K.,
Kanaeda, S.,
Tsunoda, H.,
Tanaka, T.,
Enomoto, M. Toxicological approaches to the
metabolites of Fusaria. IV. Microbial
survey on "bean-hulls poisoning of
horses" with the isolation of toxic
trichothecenes, neosolaniol and T-2
toxin of Fusarium solani M-1-1.
Jap. J. exp. Med. 42, 187, 1972
- (142) Ueno, Y.,
Nakajima, M.,
Sato, N.,
Ishii, K.,
Sakai, K.,
Enomoto, M.,
Tsunoda, H. Screening of toxic Fusaria and the
inhibitory effect of isolated mycotoxins
on protein synthesis. in:
"Proc. Symp. on Molecular Biology in
Micro-Organisms and its Application
to Pharmaceutical Sciences".
Kanazawa, Japan, August 30, 48, 1971
- (143) Ueno, Y.,
Sato, N.,
Ishii, K.,
Sakai, K.,
Tsunoda, H.,
Enomoto, M. Biological and chemical detection of
trichothecene mycotoxins of Fusarium
species.
Appl. Microbiol. 25, 699, 1973
- (144) Uhr, J. W.
Baumann, J. B. Antibody formation. I. The suppression
of antibody formation by passively
administered antibody.
J. exp. Med. 113, 935, 1961

- (145) Vecchi, A.,
Mantovani, A.,
Tagliabue, A.,
Spreafico, F. A characterisation of the immuno-
suppressive activity of adriamycin and
daunomycin on humoral antibody produc-
tion and tumor allograft rejection.
Cancer Res. 36, 1222, 1976
- (146) Vessey, St. H. Effects of grouping on levels of circulating
antibodies in mice.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 115, 252, 1964
- (147) Vose, B. M.,
Mougdil, G. C. Post-operative depression of antibody-
dependant lymphocyte cytotoxicity
following minor surgery and anaesthesia.
Immunology 30, 123, 1976
- (148) Weisberger A. S.,
Wolfe, S. Effect of chloramphenicol on protein
synthesis
Fed. Proc. 23, 976, 1964
- (149) Whang, H. Y.,
Neter, E. Immunosuppression by endotoxin and its
lipoid A component.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 124, 919, 1967
- (150) Whitfield, J. F.,
Youdale, T. A comparison of the effects of radiation
and inhibitors of oxidative phosphoryla-
tion on the nuclear rat thymocytes.
Exp. Cell. Res. 43, 153, 1966
- (151) Wilmanns, W. Immunosuppression: Biologische Grund-
lagen und Anwendung
Internist 16, 451, 1975
- (152) Wolberg, G.,
Hiemstra, K.,
Burge, J. J.,
Singer, R. C. Reversible inhibition of lymphocyte-
mediated cytotoxicity by Dimethyl
Sulfoxide (DMSO)
J. Immunol. 111, 1435, 1973
- (153) Wolstenholme, G. E.
W.,
Knight, J. Immunopotential
Ciba Foundation Symposium no. 18
Elsevier-Excerpta, Medica. North.,
Holland, Amsterdam, 355, 1973
- (154) Wyatt, R. D.,
Hamilton, P. B.,
Burmeister, H. R. The effects of T-2 toxin in broiler
chickens
Poultry Science 52, 1853, 1973

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. A. Mayr
möchte ich an dieser Stelle für die Über-
lassung des Themas, die Bereitstellung
des Arbeitsplatzes und die Betreuung bei
der Bearbeitung des Themas herzlich danken.

Ferner gilt mein Dank allen Mitarbeitern
des Institutes, die mich bei dieser Arbeit
unterstützten.

LEBENS LAUF

Am 5. Juni 1951 wurde ich, Ursula Elisabeth Wiskott, als Tochter des Universitätsprofessors Dr. med. Alfred Wiskott und seiner Ehefrau Dr. med. Annemarie Wiskott geborene Hacker, in München geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in München.

In den Jahren 1962 bis 1968 besuchte ich das Neusprachliche Gymnasium der Armen Schulschwestern in München und nach drei weiteren Jahren im Nymphenburger Gymnasium legte ich 1971 die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Veterinärmedizin begann ich im Wintersemester 1971/72 an der Ludwig Maximilians Universität in München. Im Sommer 1976 beendete ich das Studium mit dem Staatsexamen.

Mit der vorliegenden Arbeit habe ich im Dezember 1976 begonnen.

